



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**TERAPIAS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA
EN EL PACIENTE CRÍTICO CON SEPSIS**

Doctoranda:

ANA MARIA NAVAS PÉREZ

DIRECTORES DEL TRABAJO DE TESIS

DR. ANTONIO ARTIGAS RAVENTÓS

DR. RICARD FERRER ROCA

TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS

DR. ANTONIO ARTIGAS RAVENTÓS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

AÑO 2019

Los Doctores Antoni Artigas Raventós y Ricard Ferrer Roca, como directores de tesis y tutor de tesis (Dr. Antonio Artigas Raventós) certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada: “TERAPIAS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL PACIENTE CRÍTICO CON SEPSIS”, ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión.

Una vez redactada la presente tesis, la consideramos apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe, por lo que firmamos para que conste a efectos oportunos:

Dr. Antoni Artigas Raventós

Dr. Ricard Ferrer Roca

Doctoranda Ana Maria Navas Pérez

A mi familia; a mis padres por hacerme como soy, a mis hermanas por estar siempre a mi lado y a mi marido, mi hija y mi hijo por acompañarme en este fantástico camino que es la vida.

“La mayor gloria no es nunca caer, sino levantarse siempre” (Nelson Mandela)

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se ha realizado en el Área de Críticos del Hospital de Sabadell y ante todo debe agradecer a todos los profesionales (médicos, enfermería y auxiliares) que día a día, ejercen su labor de forma magnífica en dicha unidad. Es para mí un gran orgullo haberme formado en esta Unidad y poder seguir trabajando en ella actualmente. Mi más sincero agradecimiento y reconocimiento a los pacientes que forman parte de mi investigación.

Son muchas las personas que me han ayudado a lo largo de este trabajo de tesis en los últimos años, a las que tengo un gran respeto y devoción y mucho que agradecer:

-mis grandes dos directores de tesis. El Dr. Antonio Artigas que con su inacabable energía y ganas de investigar mantiene en la actualidad una gran trayectoria dentro de este campo. Gracias por animarme siempre, por los años en los que te tuve de jefe y por el gran “saber estar” que siempre irradias. El Dr. Ricard Ferrer, para mí mi mentor en el mundo de la Medicina Intensiva y de la Investigación además de un amigo. Gracias por enseñarme tanto de la sepsis y por tu apoyo incondicional durante estos años.

-Al Dr. Jordi Vallés, médico por excelencia y espejo de lo que muchos intensivistas querríamos ser. Ha sido un placer formarme y poder trabajar como adjunta a tu lado tantos años y aprender cada día cosas de ti.

-Al Dr. Melcior Martínez, gran formador y compañero de trabajo que me introdujo en el mundo de las terapias de depuración y al que tengo que agradecer de gran manera este trabajo de tesis.

-Al Dr. Emili Díaz, gracias por tu forma de ser, tu compañerismo, tu paz y tranquilidad que irradias.

-A mi actual jefa, la Dra. Ana Ochagavía, por confiar en mí y estar a mi lado para acabar esta tesis. Gracias por tirar de esta Unidad que es tan compleja y pelear con cada uno de nosotros.

-a mis compañeros de la UCI, con su energía, competitividad, ganas de mejorar y hacer cosas me mantienen viva.

-al resto de compañeros del Hospital de Sabadell por acompañarme cada día en mi labor. Sobre todo a Mari Carmen Navarro por haber recorrido todo el camino en Taulí desde el principio.

-a mis excompañeros del HGC por enseñarme tantas cosas y pasar unos meses en tan grata compañía. Siempre tendré muy buenos recuerdos de aquella época.

Una mención especial a mis amigos que siempre me sacan una sonrisa en los peores momentos; a María Luisa por ser la abanderada en el tema de la tesis. Gracias por ayudarme y haber abierto camino y por tu compañía estos años. Eres una gran doctora.

A Rosa y Óscar por saber que aunque las semanas pasan, cuando nos reencontramos es como si fuera ayer y somos como familia.

A mis amigos de la Universidad, Vanessa, Sonia, Santos y Lorena, por los buenos momentos vividos.

A Silvia y a Esther por las grandes noches vividas juntas. Ojalá que sean muchas más, tanto dentro como fuera del hospital. Las copas y risas con vosotras rejuvenecen 20 años!

A Gemma por sus años de compañía, amistad, ayuda y confesiones. Sé que siempre puedo contar contigo.

A Inma, dentro de tu forma de ser callada y prudente, me has ayudado en numerosas ocasiones.

Mi mayor agradecimiento es a mi familia, a mis padres que ya no están conmigo desde hace años pero de los cuales estoy muy orgullosa por todo lo que consiguieron. A mis dos hermanas, Pepi y Montse. Pepi por ser mi gran referente en los estudios y en la vida y por ser la hermana seria que cuida de todas. Montse por aportar esa chispa de humor diaria que hace que nos riemos de la vida. Sabeis que siempre he dicho que soy la mejor por tener una mezcla de las dos. Gracias a mis dos cuñados por su compañía durante tantos años.

Mis grandes tres sobrinos que tanto me aportan día a día; Toni por su seriedad y su forma de ser recta y disciplinada, Carlos el gran showman de la familia, con aventuras continuas para explicar (no cambies nunca!) y Jordi con la mezcla de los otros dos. Soy muy feliz de haberos criado desde peques y muy orgullosa de haber inculcado en dos de ellos el afán sanitario.

A mi “otra” familia, la de Molins, suegros, cuñados y sobrinos por su aprecio y compañía.

Y por último un gran GRACIAS a mi marido, Pep, por estar a mi lado desde el año 2000 y haber podido crear entre los dos todo lo que tenemos. Contigo me atrevo a todo. Te quiero, mi amor! Gracias por los dos preciosos hijos que tenemos.

Mar y Jan, sois mi más preciado tesoro. Gracias por hacerme feliz y disfrutar cada momento del día. Esta tesis, os la dedico a vosotros!

LISTADO DE ABREVIATURAS

AKI: Acute kidney injury.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.

DAMPs: Danger-associated molecular patterns (patrones moleculares asociados al huésped).

EAA: Endotoxin activity assay (actividad de endotoxina).

EDD: Diálisis diaria extendida.

Escala RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease.

FMO: Fracaso multiorgánico.

HMGB1: High mobility group box 1 (Proteína del Grupo de Alta Movilidad Box1).

HDI: Hemodiálisis intermitente.

HDVVC: Hemodiálisis venovenosa continua.

HFVVC: Hemofiltración venovenosa continua.

HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua.

IL: Interleuquina.

IC: Intervalo de confianza.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

OR: Odds ratio

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns (patrones moleculares asociados a patógenos).

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

SCUF: Ultrafiltración continua lenta.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SLED: Diálisis de baja eficiencia sostenida.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

SSC: Surviving Sepsis Campaign.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score.

TDEC: Terapia de depuración extracorpórea.

TLR: Toll like receptors.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

La sepsis, es una enfermedad muy grave con una alta incidencia y mortalidad a pesar de los diferentes tratamientos propuestos y sobre todo en su forma más grave, el shock séptico. La lesión renal aguda (acute kidney injury, AKI) aparece frecuentemente en el shock séptico y se asocia con un aumento de mortalidad. En los últimos años, diversos tratamientos basados en la depuración extracorpórea se han propuesto con el objetivo de mejorar la supervivencia en los pacientes sépticos con AKI.

El objetivo principal de esta tesis es analizar el impacto sobre la supervivencia, de las terapias de depuración extracorpórea (TDEC), en el paciente crítico con sepsis, con especial interés en las diferentes modalidades aplicadas.

Para conseguir este objetivo este trabajo de tesis se compone de dos estudios principales, el primero evalúa la incidencia y factores de riesgo de los pacientes críticos con AKI que precisan TDEC así como su evolución y pronóstico. Este estudio es un estudio observacional que incluyó 304 pacientes críticos que precisaron TDEC, de los cuales más del 60% eran pacientes sépticos. El estudio realizado durante diez años, comparó dos periodos de tiempo, el periodo inicial de cinco años versus el periodo reciente (el resto de años). Se registraron variables epidemiológicas, de gravedad, tipo y duración de la TDEC, mortalidad y recuperación de la función renal. Mediante este estudio hemos podido observar que la mortalidad de los pacientes ha mejorado durante los últimos años, que las técnicas continuas se asociaron a mayor mortalidad, pero con una mejor recuperación de la función renal en los pacientes supervivientes y que la mayoría de los pacientes recibió una técnica convectiva.

El segundo estudio analizó el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B y su efecto a nivel clínico, analítico y biológico. Este estudio es un estudio de casos y controles en el que se compararon dos cohortes de pacientes, pacientes sépticos con AKI que precisan TDEC y que además se les añadió hemoperfusión con polimixina B versus un grupo control similar a los que no se les aplica dicho tratamiento. El estudio mostró que el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B disminuye los niveles de endotoxina circulante, pero ello no comportó una mejora a nivel clínico, analítico o biológico.

Por ello, nuestras conclusiones de este trabajo de tesis son que la evolución en los últimos años ha implicado una mejora en la supervivencia de los pacientes críticos sépticos que precisaron TDEC probablemente secundario a las mejoras realizadas por las guías de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) y que la hemoperfusión con polimixina B no debe ser un tratamiento estándar en los pacientes críticos sépticos dada su falta de evidencia científica.

Se precisan mayor número de estudios randomizados para determinar la eficacia de las diferentes técnicas de “purificación sanguínea” en el paciente crítico séptico, por lo que, de momento, no deberían ser usadas de forma rutinaria en todos los pacientes.

ABSTRACT

Sepsis is a severe disease with a high incidence and mortality despite the different treatments and especially in its most severe form, septic shock. Acute kidney injury (AKI) is frequently associated with septic shock and an increase in mortality. In recent years, several extracorporeal treatments (CRRT) have been proposed with the aim of improving survival in septic patients with AKI.

The main objective of this thesis is to analyze the impact on survival, of the CRRT in the critical patient with sepsis, with special interest in the different modalities applied. In order to achieve this objective, this thesis is composed of two studies. The first study, assesses the incidence and risk factors of critical ill patients with AKI that require CRRT as well as its evolution and prognosis. This study is an observational study that included 304 critical patients who required CRRT, of which more than 60% were septic patients. The study conducted over ten years, compared two periods of time, the initial period of five years versus the recent period (the rest of years). Epidemiological variables were recorded, severity of disease, type and duration of CRRT, mortality and recovery of renal function. The results show that the mortality of these patients has improved over the years, the continuous techniques are associated with higher mortality but better recovery of renal function in the survival patients and that the patients mainly performed convective technique.

The second study analyzed the treatment with hemoperfusion with polymyxin B and its effect at a clinical, analytical and biological level. This is a case-control study in which two patient cohorts were compared, septic patients with AKI who required CRRT and who also received hemoperfusion with polymyxin B versus a similar control group, who did not receive the hemoperfusion treatment. The study showed that the treatment with hemoperfusion with polymyxin B decreases the levels of circulating endotoxin, but we observed no improvements in clinical, physiological or biological parameters.

Therefore, our conclusions from this thesis are that the evolution in recent years has involved an improvement in the survival of critical septic patients who required CRRT probably secondary to the improvements made by the SSC guidelines and hemoperfusion with polymyxin B should not be a standard treatment in critical septic patients given its lack of evidence. A greater number of prospective, randomized trials are needed to determine the efficacy of the different techniques of "blood purification" in critical septic patients, meanwhile they should not be used routinely in all patients.

ÍNDICE

1. Introducción.	Pág 1.
1.1 Sepsis.	Pág 1.
1.2. Fisiopatología de la sepsis.	Pág 3.
1.3. Lesión renal aguda (AKI) de origen séptico.	Pág 5.
1.4. Terapias de depuración extracorpórea:	Pág 8.
-Fundamentos de depuración de moléculas (convección, difusión y adsorción) y modalidades de depuración.	Pág 8.
-Indicaciones, dosis y tiempo de inicio de la terapia.	Pág 12.
-Terapias de purificación sanguínea:	Pág 15.
1. Hemofiltración de alto volumen.	Pág 16.
2. Hemoperfusión/hemoadsorción:	Pág 18.
a. Con polimixina B (Toraymyxin®).	
b. Con filtro CytoSorb®.	
c. Con filtro Alteco®.	
3. Hemofiltración con filtro oXiris® (Baxter-Gambro).	Pág 20.
4. CPFA (Coupled Plasma Filtration and Adsorption).	Pág 21.
5. Plasmaféresis.	Pág 22.
6. Terapias con filtro de poro de tamaño elevado (high cut off).	Pág 22.
2. Hipótesis y objetivos generales del trabajo de tesis.	Pág 24.
3. Justificación de los estudios de la tesis doctoral.	Pág 25.
4. Estudio 1: “Terapia de reemplazo renal en paciente crítico: cambios evolutivos del tratamiento en los últimos años”.	Pág 26.
1. Hipótesis y objetivos.	
2. Material y métodos.	
3. Resultados.	
4. Discusión.	
5. Conclusiones.	

5. Estudio 2: “Impacto del tratamiento con hemoperfusión con polimixina B añadido a la hemofiltración en el paciente con shock séptico endotóxico”.	Pág 38.
1. Hipótesis y objetivos.	
2. Material y métodos.	
3. Resultados.	
4. Discusión.	
5. Conclusiones.	
6. Discusión global.	Pág 51.
7. Conclusiones generales.	Pág 55.
8. Líneas futuras de investigación.	Pág 56.
9. Bibliografía.	Pág 57.
10. Anexos.	Pág 66.
1. Publicaciones relacionadas con la tesis doctoral.	

1. INTRODUCCIÓN.

SEPSIS

En 1991 se propusieron por primera vez los conceptos “síndrome de respuesta inflamatoria” (SIRS), “sepsis”, “sepsis grave” y “shock séptico”. Los criterios necesarios para diagnosticar un SIRS fueron la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y el número de leucocitos. Diversas patologías podían comportar un SIRS (pancreatitis, grandes quemados,..) por ello se determinó el concepto sepsis para aquellos pacientes que presentaban criterios de SIRS y además había una alta sospecha de infección. Si los pacientes presentaban alguna disfunción orgánica se definía como sepsis grave y la necesidad de drogas vasoactivas se definió como shock séptico (1). Dadas las limitaciones de los criterios de SIRS y la ausencia de biomarcadores, en 2001 se realizó, gracias al trabajo colectivo de diversas sociedades, una nueva definición de la patología incluyendo criterios clínicos y analíticos. El concepto sepsis grave se mantuvo similar pero el shock séptico fue implementado con la definición de persistencia de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 o presión arterial media < 70) a pesar de una correcta resucitación hemodinámica (2). Finalmente en 2016 se publicó la tercera y última definición (3) en la cual la sepsis se define como una “disfunción orgánica, potencialmente mortal, causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección”. Se retiran de la definición los criterios de SIRS utilizados previamente y se prioriza el uso del score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (4) en el cual se incluyen las diversas disfunciones de órganos que presenta el paciente. De esta manera un aumento del SOFA $>$ o igual a 2 en contexto de una infección se asocia a una gran probabilidad de sepsis y una mayor mortalidad. En este último consenso se define el quick SOFA (qSOFA) para la detección precoz del paciente con sepsis: frecuencia respiratoria > 22 por minuto, alteración estado mental y presión arterial sistólica < 100 mmHg. Por otro lado, y dados los avances en cuanto al estado metabólico de estos pacientes, la definición de shock séptico se redefine en pacientes que requieren drogas vasoactivas para mantener tensión arterial media superior a 65 mmHg y un valor de lactato > 18 mg/dl, a pesar de una correcta resucitación.

Desde la primera definición en 1991 la sepsis cobra un vital interés en el mundo del paciente crítico y surgen los primeros estudios de incidencia. La sepsis y el shock séptico tienen una elevada incidencia y son una de las primeras causas de mortalidad, a pesar de las continuas mejoras que se producen en la asistencia a los pacientes críticos (5). La

incidencia de sepsis grave varía según los estudios y la población estudiada. En Estados Unidos la incidencia de sepsis grave se estimó en cerca de 300 casos/100.000 habitantes, lo que supone un millón de casos de sepsis cada año (6). La mortalidad de la sepsis grave se encuentra entre el 28 y el 50% en los diferentes trabajos publicados, dependiendo del tipo de microorganismo causal, el lugar de la infección, edad, sexo, comorbilidades, gravedad de la enfermedad y genotipo del paciente (7). Estas cifras de incidencia y mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico superan las de otras enfermedades con un gran impacto social como el cáncer de mama o el SIDA.

Los microorganismos que se aíslan con más frecuencia en los pacientes con sepsis son los Gram negativos (62,2%) seguidos por los Gram positivos (46,8%) y los hongos (17%). Los focos de sepsis más frecuentes son la neumonía, seguida de la infección abdominal, bacteriemias e infección del tracto genitourinario (8).

Debido a la gravedad de estos pacientes en el 2004 se publicaron las primeras guías de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign, SSC), habiéndose publicado hasta la actualidad tres actualizaciones de la misma en 2008, 2012 y 2016 (9–12). Estas guías han aportado un manejo estricto de estos pacientes guiados por objetivos y comporta una elevada detección precoz de los pacientes (y un consecuente aumento de incidencia) y una disminución de la mortalidad a lo largo de los últimos años (13).

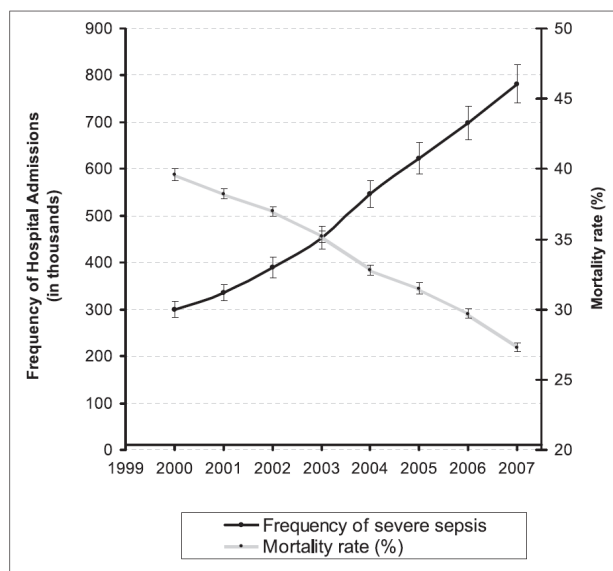


Figura 1. Gráfica del Dr. Kumar et al (12) en la que se muestra el aumento de ingresos hospitalarios por sepsis en Estados Unidos con un descenso paralelo de la mortalidad entre los años 2000-2007.

En la SSC, el tratamiento de la sepsis se compone de diversos pilares, siendo los principales: la obtención de cultivos, administración de antibiótico adecuado antes de la primera hora, el control del foco si es preciso, la resucitación hemodinámica precoz (30 ml/kg de cristaloides antes de 3 horas), administración de vasopresores si a pesar de la resucitación el paciente persiste con presión arterial media < 65 y la valoración del delta de lactato durante la resucitación. Las guías también revisan otros tratamientos complementarios de los pacientes sépticos (control glucemia, ventilación mecánica protectora, profilaxis trombosis venosa profunda, necesidad de terapia de depuración extracorpórea,...) (14).

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Desde que se definieron los criterios de sepsis en 1991 la fisiopatología de la enfermedad ha venido definida por el conocido “paradigma inmunológico” en el que se define la sepsis como resultado de la activación del sistema inflamatorio en respuesta un trigger infeccioso. Tras una agresión por un patógeno infeccioso se desencadena una respuesta anómala por parte del huésped en la cual participan varios mediadores liberados por los leucocitos, macrófagos o células endoteliales como son las citoquinas, los enzimas lisosomales, el óxido nítrico y las especies reactivas de oxígeno. Al inicio de la sepsis el sistema inflamatorio presenta una fase hiperactiva con activación de los mecanismos de defensa celulares y humorales. Durante esta fase es cuando se generan niveles elevados de mediadores pro-inflamatorios como el TNF α , IL-6, IL-1 y IL-8,... así como activación secundaria del C5a y de la proteína HMGB1 participando ambos en la producción de nuevas citoquinas. Posteriormente en las fases más tardías de la sepsis se producen mediadores anti-inflamatorios como la IL-10 o IL-13 que conducen al paciente a una fase de inmunosupresión o inmunoparálisis (15).

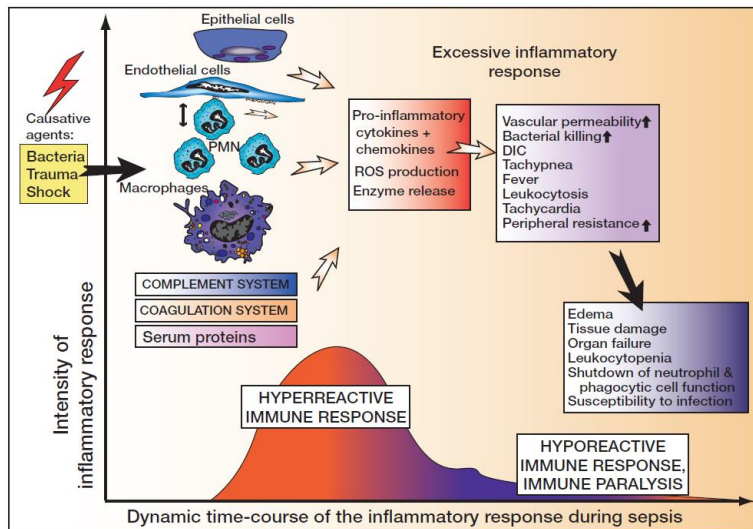


Figura 2. Fases evolutivas de respuesta inmunomoduladora de la sepsis según Riedemann (14)

La interacción entre el microorganismo y el huésped se realiza a través de los PAMPs (molécula asociada al patógeno) presente en los microbios y receptores presentes en las células del sistema inmune innato (TLRs). Diversos ejemplos conocidos de PAMPs son la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana de los bacilos Gram negativos, el MDP presente en la pared de los cocos Gram positivos, la flagelina de los bacilos Gram negativos,... Cualquier TLRs puede ser activado por diversos gérmenes aunque el TLR4 principalmente es activado por el LPS, el TLR2 reconoce MDP y TLR5 reconoce la flagelina. Los TLRs también pueden ser activados por señales endógenas propias del huésped (DAMPs) durante una situación de estrés, como un politraumatismo o quemaduras extensas. Una vez se realiza la unión entre los PAMPs/DAMPs y los TLRs se inicia la cascada inflamatoria que lleva a la liberación de múltiples mediadores que generarán la respuesta inmunológica anómala o desmedida que llevará al paciente a un estado hiperinflamatorio (16)

Este paradigma ha provocado numerosos estudios de investigación con moléculas inmunomoduladoras que actuaran en contra de varias moléculas incluidas en la cascada inflamatoria (citoquinas, C5a, HMGB1,..) siendo el resultado de todos ellos negativo.

En el año 2014 el Dr. Kumar propone un nuevo paradigma en el que integra el modelo clásico inmunomodulador y el microbiológico de forma que se da especial relevancia a la carga bacteriana y al efecto sobre la mortalidad el descenso precoz de la misma (17)

La endotoxina, componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas (sepsis abdominales, urinarias y/o biliares principalmente) es un potente trigger de la inmunidad innata generando activación de macrófagos, neutrófilos, células endoteliales y

de la cascada de coagulación. En 1998 se describió un nuevo método (EAA) para determinar de forma indirecta niveles de actividad de endotoxina en plasma dado que los métodos previos descritos eran inexactos por la unión de la endotoxina a proteínas. Este método, que determina actividad de endotoxina plasmática, es un test inmunodiagnóstico quimioluminoscente mediante el cual neutrófilos oxidados emiten una señal de luz tras haber sido marcados al detectar un complejo endotoxina-anticuerpo específico de endotoxina (18). Desde la introducción de este sistema se han realizado diversos estudios pudiendo establecer diferentes niveles de endotoxemia; en los pacientes controles sanos es indetectable, niveles bajos 5-20 pg/ml (0.004-0.017 EU/ml), niveles intermedios 20-200 pg/ml (0.017-0.17 EU/ml) y niveles elevados 200-2000 pg/ml (0.3-1.7 EU/ml). La endotoxemia se asocia con infección por Gram negativos y conforme el valor es más elevado mayor es la mortalidad. Valores superiores a 0.6 EU/ml se asocian con una alta probabilidad con shock séptico así como mortalidad y estancia más elevada (19). También es posible detectar niveles de hasta 50-100 pg/ml en pacientes con sepsis y/o shock por bacilos gram positivos y esto se explica debido a una probable translocación microbiana desde intestino y/o pulmón.

LESIÓN AGUDA RENAL (AKI) DE ORIGEN SÉPTICO

El shock séptico y sobre todo en contexto de fallo multiorgánico (FMO) es la principal causa de aparición de lesión renal aguda (AKI) en el paciente crítico, hasta en un 50%, y cuando ello sucede hablamos de lesión aguda renal séptica o asociada a sepsis. La lesión renal aguda es un factor independiente de aumento de riesgo de mortalidad, morbilidad, estancia en UCI y está claramente demostrado que la uremia y la necesidad de inicio de terapias de depuración extracorpórea (TDEC) aumentan la mortalidad (20). Hasta un 40% de los pacientes con shock séptico y AKI precisarán TDEC. La mortalidad estimada del paciente con insuficiencia renal aguda en contexto de FMO puede llegar a ser de hasta un 90% (21).

En 2004 se proponen los criterios RIFLE (Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease) para estratificar la lesión renal aguda. Esta clasificación se implementa en 2007 con la creación de los criterios AKIN y finalmente en 2012 se unifican los criterios de estratificación generando los criterios diagnósticos de la KDIGO (22). La unión de dichos

critérios en contexto de un paciente con sepsis, según criterios Sepsis-3, es lo que se define como lesión renal aguda séptica (23)

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Figura 3. Criterios KDIGO de diagnóstico y estratificación de AKI.

Entre los pacientes que sobreviven a un episodio de AKI con necesidad de TRR, un 5-25% requerirán TRR al alta hospitalaria. Además, estos pacientes multiplicarán por tres el riesgo de presentar insuficiencia renal crónica (IRC) en la década posterior. Los pacientes que recuperen parcialmente la función renal presentan una menor supervivencia y un mayor riesgo de progresión hacia IRC.

La teoría fisiopatológica de la lesión renal aguda inducida por sepsis ha variado en los últimos años. Inicialmente el mecanismo descrito más defendido era el isquémico, debido a la hipoperfusión global del paciente, que generaba una vasoconstricción renal con un consecuente descenso del flujo renal. Posteriormente se observó aparición de lesión renal aguda en modelos que presentaban un flujo renal normal o elevado.

Actualmente se propone una teoría inflamatoria en la que las citoquinas u otros mediadores provocan un estrés a nivel tubular renal con el consecuente daño celular, por lo que el daño renal viene derivado de una respuesta adaptativa de las células epiteliales del túbulo. Dicha respuesta adaptativa es el resultado de la respuesta inmune-inflamatoria, la alteración de la microvascularización y la activación mitocondrial que genera una disminución a nivel del ciclo celular con el objetivo de priorizar el consumo de energía celular (24).

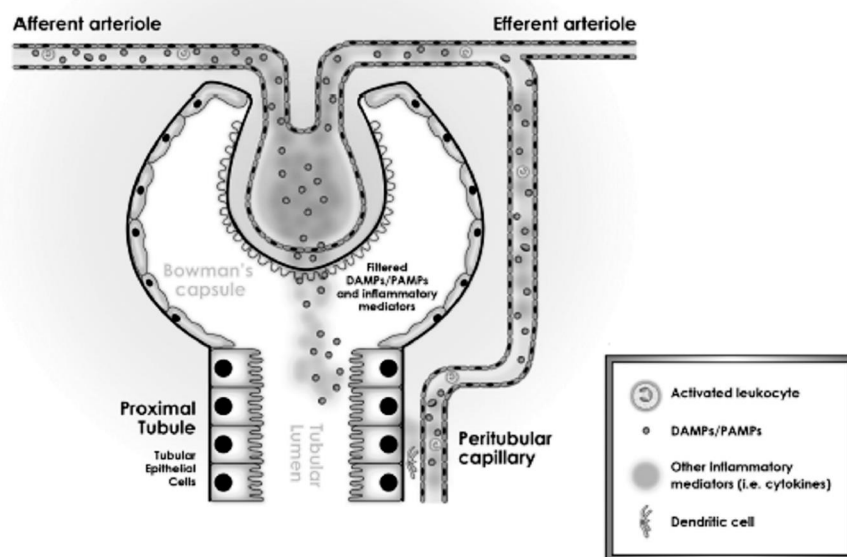


Figura de lesión celular renal mediada DAMPs y PAMPs según Gómez et al (24)

A pesar de la gravedad del AKI, en la actualidad no existe ningún tratamiento dirigido que la pueda mejorar siendo la prevención, el tratamiento de soporte y las terapias de depuración extracorpórea (en situación de fracaso renal agudo), los pilares en el manejo de estos pacientes.

La primera prioridad en la prevención del AKI es identificar al paciente con alto riesgo. Hay una serie de factores que están íntimamente relacionados con el desarrollo de AKI, factores intrínsecos del paciente (no modificables) o factores extrínsecos (sucesos que acometen al paciente en los que podemos actuar).

Los principales factores vienen definidos en la siguiente tabla:

FACTORES INTRÍNSECOS	FACTORES EXTRÍNSECOS
Edad avanzada	Sepsis
Sexo femenino	Pancreatitis aguda crítica
Raza negra	Shock
Enfermedad crónica renal previa (o de otros órganos)	Traumatismos y/o quemados
Diabetes	Cirugía cardíaca, biliar o aórtica
Factores riesgo cardiovascular: HTA, DM, DLP	Drogas nefrotóxicas
Anemia	Contraste yodado
Cancer	Deshidratación o deplección volumen

El tratamiento de soporte incluye la estratificación del AKI según los criterios KDIGO, monitorizar los valores de urea, creatinina y diuresis, la retirada de agentes nefrotóxicos, corrección de la hipovolemia y drogas vasoactivas para corregir los signos de hipoperfusión. La administración de fluidos debe ser a expensas de soluciones salinas o balanceadas evitando los coloides (dextranos, gelatinas y almidones) por el riesgo de empeorar la lesión renal. Así mismo hay que monitorizar el aporte de fluidos dado que el exceso de los mismos, con un balance positivo, también se asocia con empeoramiento del AKI y mayor mortalidad (22).

TERAPIAS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA

Desde el primer tratamiento de técnica continua realizado en 1976 por el Dr. Kramer (25), las técnicas de depuración extracorpórea han evolucionado adaptándose a las necesidades y seguridad de los pacientes críticos y en los últimos años dejan de ser simplemente una técnica de reemplazo renal en el caso de lesión renal aguda, sino que se utilizan como “soporte renal” en el paciente crítico y en el tratamiento dirigido a la sepsis, mediante la eliminación de mediadores inflamatorios implicados en la cascada de la inflamación.

A continuación se describen los fundamentos de la depuración de moléculas así como las diferentes modalidades, indicaciones de la terapia, tiempo de inicio y dosis de la misma.

Fundamentos de depuración de moléculas (convección, difusión y adsorción) y modalidades de depuración.

Durante un tratamiento de reemplazo renal la sangre del paciente es extraída a través de un catéter de doble luz insertado en una vena, de forma que la sangre sale (línea arterial) y pasa por el filtro o membrana y tras ser depurada retorna al paciente (línea venosa). Durante el proceso se obtiene un ultrafiltrado que es el resultado de los solutos extraídos durante dicho tratamiento (26).

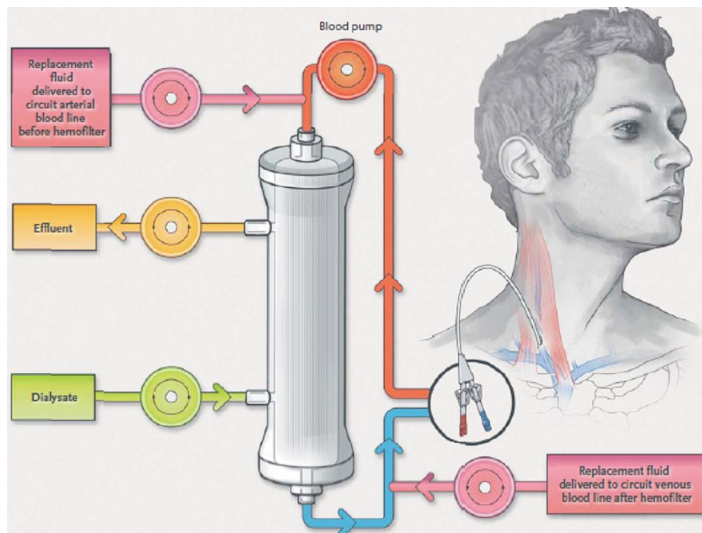


Figura 4. Ilustración que muestra el sistema de una terapia de reemplazo renal (26)

Para realizar una técnica de depuración extracorpórea se precisa un monitor de diálisis en el cual se integran diversos componentes: filtro o membrana, líneas de líquido de diálisis y de reposición, línea arterial, línea venosa, bombas de rodillo, sistemas de detección de presión y sistemas de alarma que detectan la entrada de aire u otros problemas con las presiones. Las membranas que se usan en la actualidad presentan una gran permeabilidad al agua (son porosas), baja resistencia, son biocompatibles y tienen una superficie de intercambio suficiente.

Los diferentes fundamentos de depuración de moléculas que pueden conjugarse en una técnica de reemplazo renal son:

-difusión. Usada principalmente en la hemodiálisis intermitente. Consiste en la eliminación pasiva, por un gradiente de concentración, de moléculas de pequeño tamaño (normalmente productos de desecho como urea, creatinina, iones,...). El transporte de moléculas dependerá principalmente del peso molecular del soluto, del flujo de dializado y flujo de bomba arterial y de las propiedades de la membrana. El líquido de diálisis fluye a través del filtro a contracorriente del flujo sanguíneo para favorecer el gradiente.

-convección. Con este mecanismo se consigue la eliminación de moléculas de medio y elevado tamaño molecular, por lo que esta técnica se impuso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) como la idónea en el tratamiento de soporte renal del paciente crítico séptico con el objetivo de eliminar mediadores inflamatorios del plasma del paciente. En este caso el transporte de moléculas depende principalmente de la cantidad de ultrafiltrado pautado, el tamaño del poro y del coeficiente de ultrafiltrado de la membrana. El volumen de líquido ultrafiltrado se repone de forma continua mediante líquido de sustitución.

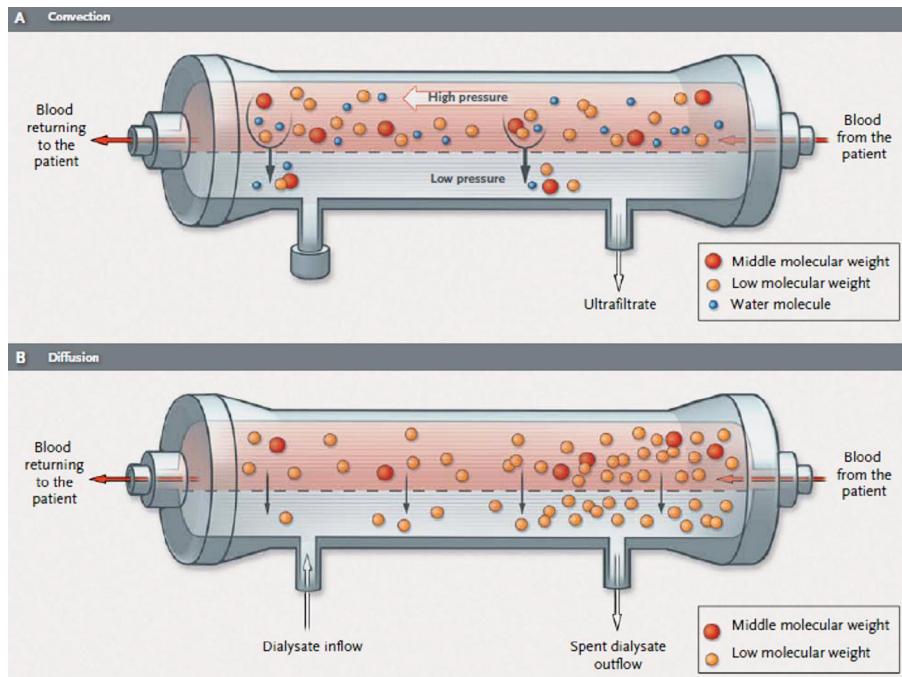


Figura 5. Fundamentos de depuración de moléculas (25).

-adsorción. Mecanismo mediante el cual los solutos se eliminan al pasar por la membrana y quedar adheridos a la misma. No todas las membranas disponen de estas cualidades. Es un mecanismo saturable que requiere recambio de la membrana o filtro y se utiliza como tratamiento de la sepsis al eliminar endotoxina y/o citoquinas inflamatorias.

En relación a los mecanismos previamente descritos se generan las diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal, éstas se pueden dividir en intermitentes, continuas y híbridas.

*Técnicas intermitentes = Hemodiálisis intermitente (HDI) (donde el principal fundamento utilizado es la difusión). Terapias de 3-4 horas con flujos elevados, que se aplican cada 24-48 h o según necesidad del paciente.

*Técnicas continuas:

-**Hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).** La sangre fluye a contracorriente del líquido de diálisis permitiendo el gradiente y la eliminación mediante transporte difusivo.

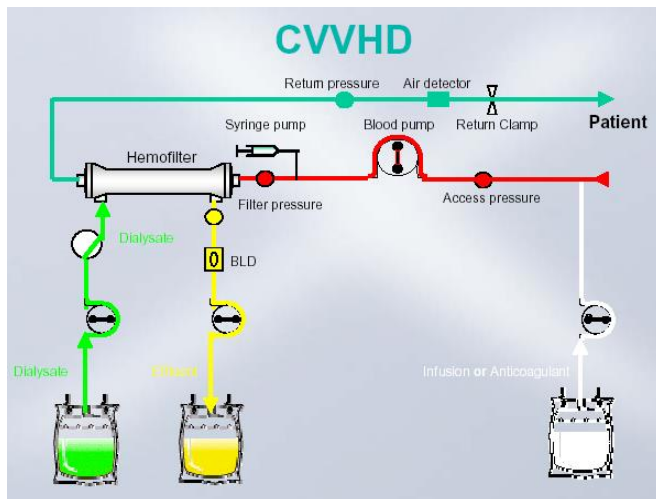


Figura 6. Hemodiálisis venovenosa continua.

-Slow continuous ultrafiltration (SCUF). Eliminación únicamente de líquido mediante ultrafiltración sin depuración de moléculas.

-Hemofiltración venovenosa continua (HFVVC). Los solutos pasan arrastrados de un compartimento a otro por un gradiente de presión (convección) generando un efluente. La volemia se repone con líquido de reposición de manera que si el líquido repuesto es inferior al extraído se consigue balance negativo. La reposición se puede realizar prefiltro o postfiltro.

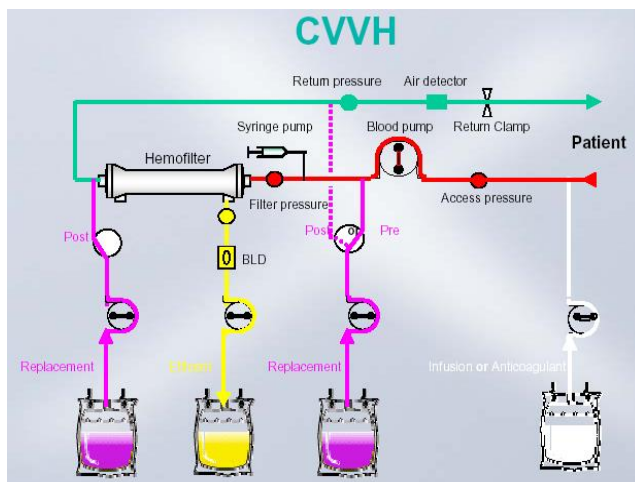


Figura 7. Hemofiltración venovenosa continua.

-Hemodiafiltración venovenosa continua. Es la combinación de difusión y convección.

Múltiples estudios han comparado las técnicas intermitentes de las continuas sin mostrar diferencias en cuanto a la mortalidad, aunque el paciente crítico inestable tolera mejor las técnicas continuas (eliminación lenta de fluidos y solutos) y éstas se han asociado a una mejor recuperación de la función renal que con intermitentes. Las KDIGO recomiendan aplicar técnicas continuas en paciente inestable y pacientes con edema cerebral y utilizar las intermitentes cuando el paciente ya no está en la UCI o ya no presenta inestabilidad hemodinámica (22).

*Técnicas híbridas: son formas intermedias entre la HDI y las TCRR. En estas técnicas, un equipo convencional de HDI se adapta para administrar una diálisis de mayor duración con flujos más bajos lo que comporta una mayor estabilidad por parte del paciente. Las más utilizadas son la diálisis de baja eficiencia sostenida (SLED) y la diálisis diaria extendida (EDD).

Indicaciones, dosis y tiempo de inicio de la terapia

A pesar de los múltiples estudios publicados, las indicaciones y el tiempo de inicio de la terapia de depuración extracorpórea, siguen siendo controvertidos, únicamente existe consenso respecto a la dosis de la terapia.

1-. Indicaciones.

Desde el inicio de la TDEC, ésta se iniciaba siguiendo los criterios llamados “convencionales” siendo principalmente la indicación la lesión renal aguda.

Panel 2: Conventional criteria for initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury

- 1 Anuria (negligible urine output for 6 h)
- 2 Severe oliguria (urine output <200 mL over 12 h)
- 3 Hyperkalaemia (potassium concentration >6.5 mmol/L)
- 4 Severe metabolic acidosis (pH <7.2 despite normal or low partial pressure of carbon dioxide in arterial blood)
- 5 Volume overload (especially pulmonary oedema unresponsive to diuretics)
- 6 Pronounced azotaemia (urea concentrations >30 mmol/L or creatinine concentrations >300 µmol/L)
- 7 Clinical complications of uraemia (eg, encephalopathy, pericarditis, neuropathy)*

* Complications of uraemia should be prevented by avoidance of unnecessarily high degrees of azotaemia.

Indicaciones propuestas según Bellomo et al en Lancet 2012.

Posteriormente y dada la gran evidencia del aumento de mortalidad provocado por el balance positivo en el paciente crítico séptico se postulan inicios de terapia más precoz sin esperar a que el paciente mantenga de forma persistente la anuria.

Existen indicaciones de TDEC sin afectación renal como son el control de temperatura, la sepsis (purificación sanguínea), intoxicaciones por fármacos, circulación extracorpórea,... pero la mayoría de ellas (menos las intoxicaciones farmacológicas) con escasa evidencia.

Finalmente las KDIGO refuerzan la indicación de las TDEC en situaciones emergentes y en el resto de situaciones es necesario valorar la situación global del paciente, más que el valor de la urea y la creatinina en sí, su evolución y el riesgo/beneficio de las TDEC.

Table 17 | Potential applications for RRT

Applications	Comments
Renal replacement	This is the traditional, prevailing approach based on utilization of RRT when there is little or no residual kidney function.
Life-threatening indications	No trials to validate these criteria.
Hyperkalemia	Dialysis for hyperkalemia is effective in removing potassium; however, it requires frequent monitoring of potassium levels and adjustment of concurrent medical management to prevent relapses.
Acidemia	Metabolic acidosis due to AKI is often aggravated by the underlying condition. Correction of metabolic acidosis with RRT in these conditions depends on the underlying disease process.
Pulmonary edema	RRT is often utilized to prevent the need for ventilatory support; however, it is equally important to manage pulmonary edema in ventilated patients.
Uremic complications (pericarditis, bleeding, etc.)	In contemporary practice it is rare to wait to initiate RRT in AKI patients until there are uremic complications.
Nonemergent indications	
Solute control	BUN reflects factors not directly associated with kidney function, such as catabolic rate and volume status. SCr is influenced by age, race, muscle mass, and catabolic rate, and by changes in its volume of distribution due to fluid administration or withdrawal.
Fluid removal	Fluid overload is an important determinant of the timing of RRT initiation.
Correction of acid-base abnormalities	No standard criteria for initiating dialysis exist.
Renal support	This approach is based on the utilization of RRT techniques as an adjunct to enhance kidney function, modify fluid balance, and control solute levels.
Volume control	Fluid overload is emerging as an important factor associated with, and possibly contributing to, adverse outcomes in AKI. Recent studies have shown potential benefits from extracorporeal fluid removal in CHF. Intraoperative fluid removal using modified ultrafiltration has been shown to improve outcomes in pediatric cardiac surgery patients.
Nutrition	Restricting volume administration in the setting of oliguric AKI may result in limited nutritional support and RRT allows better nutritional supplementation.
Drug delivery	RRT support can enhance the ability to administer drugs without concerns about concurrent fluid accumulation.
Regulation of acid-base and electrolyte status	Permissive hypercapnic acidosis in patients with lung injury can be corrected with RRT, without inducing fluid overload and hyponatremia.
Solute modulation	Changes in solute burden should be anticipated (e.g., tumor lysis syndrome). Although current evidence is unclear, studies are ongoing to assess the efficacy of RRT for cytokine manipulation in sepsis.

KDIGO 2012.

2-. Dosis de terapia.

La intensidad de la dosis aplicada en la TDEC, en el paciente crítico, era un tema muy controvertido desde la publicación en el año 2000 del estudio de Ronco en Lancet (27). Dicho estudio, mostró mejoría pronóstica con aumento de dosis de filtración (de 20 ml/kg/h de efluente a más de 35 ml/kg/h), denominando el concepto de hemofiltración de alto volumen, lo que provocó una adaptación del tratamiento administrado aplicando dosis muy altas de diálisis a los pacientes. Estudios posteriores más recientes (ATN, Renal,

IVOIRE,..) han mostrado que la hemofiltración de alto flujo o alto volumen no se asocia con descenso de la mortalidad e incluso comporta efectos deletéreos al paciente debidos al “Dialytrauma” (eliminación de nutrientes, antibióticos, aminoácidos,...) (28-31).

Específicamente en el paciente séptico, el estudio IVOIRE (31) y el estudio de Payen (32) fueron los que evidenciaron la ausencia de beneficio de las altas dosis de diálisis.

Finalmente las KDIGO (33) recomiendan una dosis administrada de 20-25 ml/kg/h, debiéndose pautar aproximadamente un 10% más (dosis pautada) para conseguirla y un enfoque dinámico mediante el cual hemos de variar la dosis pautada según la evolución del paciente.

3-. Tiempo de inicio de la terapia.

Numerosos estudios han analizado la repercusión sobre el paciente séptico del inicio precoz o tardío la TDEC. El inicio precoz en el paciente crítico séptico puede mejorar los resultados en cuanto a evitar un gran balance positivo, la lesión de los órganos y eliminando mediadores inflamatorios aunque por otro lado también expone al paciente a una inadecuada dosis de antibióticos así como a los efectos adversos del circuito extracorpóreo (34). Un estudio randomizado en pacientes sépticos con una media de creatinina sugestiva de KDIGO 2, a los que se realizaba TDEC precoz mostró un aumento del número de órganos afectados (32).

En el 2016 se publican dos artículos randomizados que analizan el tema: el primero, el estudio AKIKI, estudio randomizado y multicéntrico realizado en Francia, mostró que no había diferencias en la supervivencia con el inicio precoz o tardío de la TDEC (criterio inclusión KDIGO 3) y que de los pacientes randomizados a rama tardía hasta el 49% recuperaba de forma espontánea la función renal (35). Por otro lado, el estudio ELAIN, estudio randomizado pero de un único centro y que incluyó pacientes postoperados con AKI KDIGO 2 mostró que los pacientes tratados de forma precoz presentaron menor mortalidad (36). Finalmente en 2018 se publica un nuevo estudio randomizado multicéntrico, realizado nuevamente en UCIs francesas con inclusión de pacientes con AKI KDIGO 3. En total se habían de incluir 824 pacientes y el estudio se detuvo con la inclusión de 488 pacientes al demostrar ausencia de beneficio en el grupo precoz.

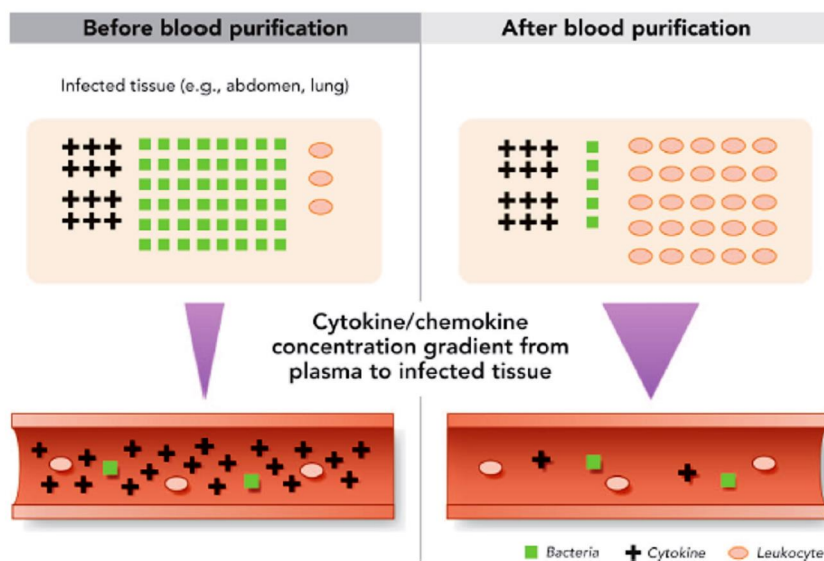
Por lo tanto, en la actualidad, parece coherente dializar de forma emergente si el paciente presenta hiperpotasemia, acidosis metabólica grave, edema agudo de pulmón o uremia con sintomatología. En el resto de casos, hay que valorar de forma individual cada paciente, valorar el riesgo-beneficio de inicio de la terapia, la evolución de la enfermedad causante y no iniciar la diálisis antes de que el paciente presente criterios de KDIGO 3.

Terapias de purificación sanguínea

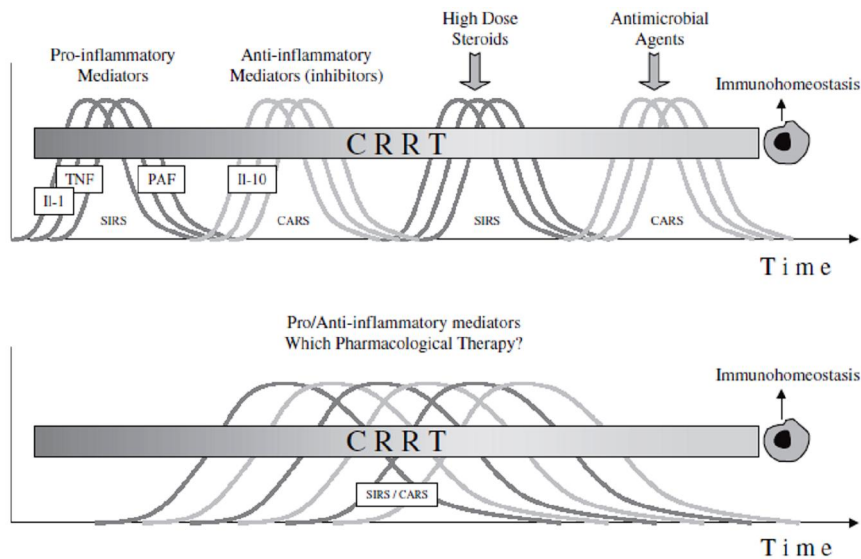
A continuación se revisan las principales técnicas utilizadas en los últimos años bajo el concepto denominado “purificación sanguínea”. Dichas técnicas, son terapias de depuración extracorpórea que su inicio viene determinado con el objetivo de mejorar el shock séptico del paciente y no tanto el soporte renal en sí mismo. La diferencia principal entre las diferentes técnicas es el tipo de filtro aplicado.

Para la realización de estas técnicas el fundamento es el previamente descrito; extracción de la sangre del paciente a través un catéter de doble luz, circulación de la sangre a través de un complejo de líneas y filtro y retorno de la sangre, ya purificada, al paciente.

Estas técnicas surgieron con el objetivo inicial de depurar mediadores inflamatorios (citoquinas,...) y/o endotoxina de los pacientes con sepsis asumiendo que la eliminación de dichas moléculas comportaría una mejoría clínica del paciente.



En el año 2003 se propuso la teoría de “concentración de picos de mediadores” por Ronco, en la cual se exponía que en situación de sepsis hay una expresión aumentada de mediadores proinflamatorios seguida de un aumento de mediadores antiinflamatorios (teoría secuencial) o bien, un aumento simultáneo de ambos grupos de mediadores (teoría paralela) y que la TDEC podría disminuir la cantidad de mediadores, de forma no selectiva (pro- y antiinflamatorios) con la consecuente mejoría del paciente. (37)



Efecto de la TDEC sobre los mediadores según teoría secuencial y paralela. (37)

1-. Hemofiltración de alto volumen.

Desde la publicación del artículo en Lancet en el 2000 (27) las dosis aplicadas de diálisis se incrementaron por encima de 35 ml/kg/h (concepto de alto volumen) pero pudiendo llegar hasta dosis de 75-120 ml/kg/h administrada de forma continua o bien en pulsos de 6-8 h. La suposición inicial de este nuevo concepto era que al aplicar dosis más elevadas se eliminarían mayores cantidades de mediadores inflamatorios y que ello comportaría una mejoría del paciente (“inmunomodulación”). Esto se había probado en diversos estudios experimentales realizados previamente con animales. Este cambio en la dosis administrada comportó la introducción en el mercado de nuevos monitores de diálisis que soportaran mayores flujos y presiones así como el uso de catéteres de mayor calibre.

Cómo se ha comentado previamente, a posteriori la publicación de los estudios ATN y RENAL (28)(29) ya mostró que las altas dosis no eran beneficiosas en el paciente crítico, en cuanto a supervivencia, e incluso se asociaban con mayores trastornos iónicos.

A pesar de ello algunos autores persistieron con la idea de administrar dosis más elevadas de diálisis en el paciente séptico.

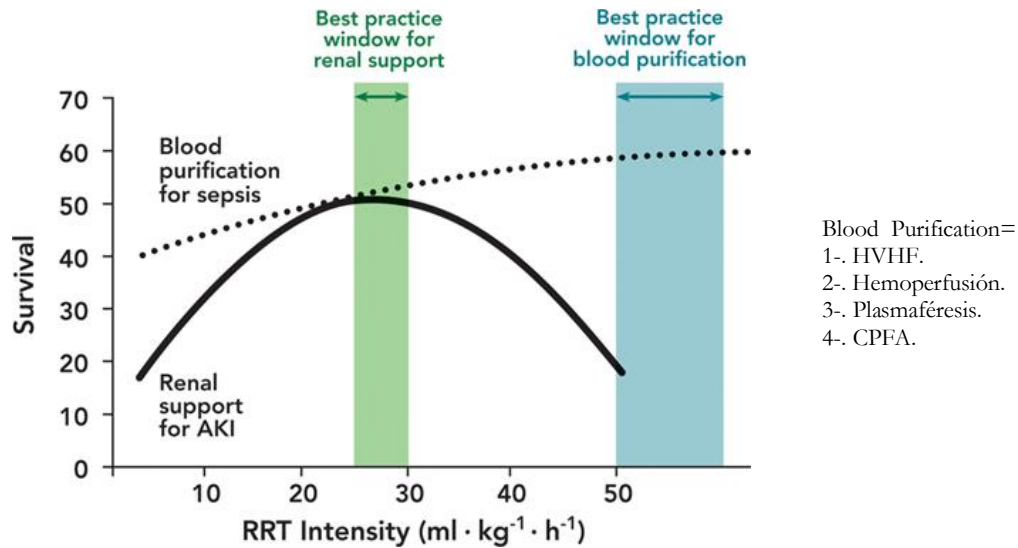


Figura de Dr. Rimmelé. Anesthesiology, 2012. (38)

La publicación del estudio IVOIRE (39), estudio randomizado en el que se comparaba la eficacia de una dosis de 70 ml/kg/h versus una de 35 ml/kg/h en paciente crítico específicamente con sepsis, demostró que no había diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

Así mismo el estudio de Jung (40), en el que comparó dos niveles diferentes de dosis y además analizó diversos mediadores inflamatorios (IL-6, IL-1, IL-10,...) observó que en grupo de alta dosis los mediadores disminuían de forma más marcada pero sin comportar ninguna diferencia en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos.

Finalmente, un metaanálisis publicado en 2014 (41), en el que se incluían 4 estudios randomizados de alto volumen en paciente séptico mostró que dicha técnica no aportaba ningún beneficio sobre la mortalidad.

2-. Hemoperfusión/hemoadsorción.

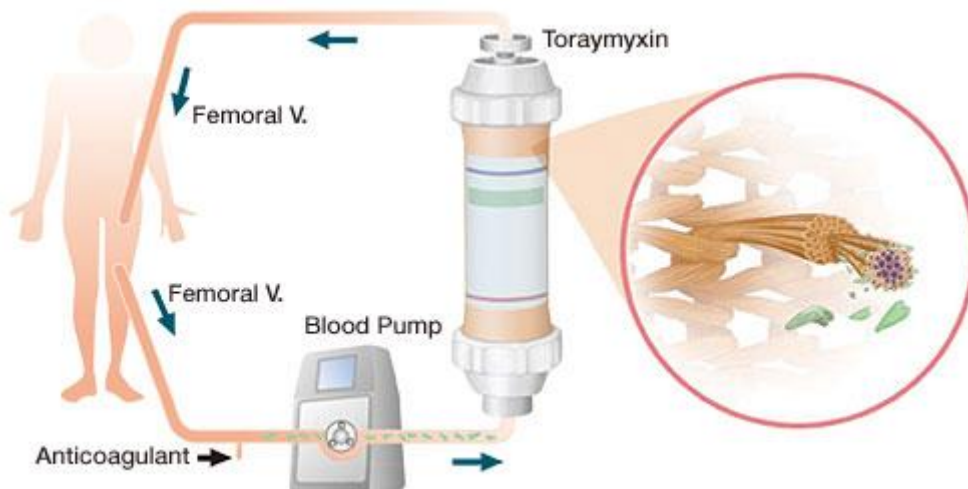
La hemoperfusión es un tratamiento extracorpóreo en el que el plasma del paciente se pone en contacto con un filtro que tiene una gran capacidad de adsorción para eliminar toxinas, solutos, etc.

Los solutos o toxinas al pasar por el filtro quedan adheridos al mismo provocando un descenso de sus niveles en plasma. Dicha técnica implica unas dosis elevadas de anticoagulación por la gran tendencia a la coagulación al paso de la sangre y así mismo son terapias saturables (el filtro llega un momento que no puede adsorber más) por lo que requieren ser tratamientos de corta duración.

2.1. Hemoperfusión con polimixina B (Toraymyxin®).

La endotoxina es un componente de la membrana de los bacilos Gram negativos y un potente inductor de liberación de mediadores inflamatorios. La hemoperfusión, mediante cartuchos de polimixina B (fibra de poliuretano-poliestireno que lleva adherida polimixina B, antibiótico de la familia de las polimixinas altamente efectiva contra bacilos Gram negativos) extrae la endotoxina circulante mediante técnica adsortiva, realizando una unión covalente entre la polimixina y la endotoxina 1:1.

La polimixina B no puede ser administrada a nivel sistémico por la alta toxicidad neuronal y renal. El filtro de Toraymyxin®, puede ser utilizado sólo, dentro de un circuito de diálisis, o asociarse a otro filtro (dos filtros en el sistema) para realizar soporte renal. El tratamiento recomendado son 2 horas (mecanismo saturable) durante 2 días consecutivos al inicio del shock séptico y de forma precoz.



Varios estudios preclínicos (42)(43) demuestran que la hemoperfusión, mediante cartuchos de polimixina B, extrae la endotoxina de la circulación sanguínea mediante técnica adsorbtiva. En estudios posteriores realizados en Japón con la misma técnica, se ha demostrado su seguridad (44) y su eficacia, mejorando la hemodinámica de los pacientes (45) y la mortalidad. En el primer estudio multicéntrico europeo (46), la hemoperfusión mediante cartuchos de polimixina B no provocó un descenso significativo de los niveles de endotoxina y/o IL-6 pero si demostró una mejoría de las disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis, sin efectos secundarios relevantes. Un metaanálisis del 2007 (47) de 28 publicaciones demostró un descenso sobre la mortalidad con mejoría de la tensión arterial media (TAM), cociente PaO_2/FiO_2 y descenso de drogas vasoactivas. En el 2009, Cruz publica el estudio EUPHAS (48), estudio randomizado controlado en el cual se objetiva un aumento de la TAM, descenso de las drogas vasoactivas, mejora del gradiente PaO_2/FiO_2 y descenso de la mortalidad en el grupo tratado con hemoperfusión.

Dicho estudio fue detenido por el Comité de Ética, tras realizar un análisis interino con la mitad de los pacientes incluidos, al objetivar un aumento de supervivencia del grupo tratado. Actualmente es una de sus principales limitaciones y críticas.

En 2015, se publica un estudio francés con 243 pacientes sépticos postoperados críticos por grupo, siendo el primer estudio randomizado con resultados negativos. La mortalidad del estudio era baja y además los pacientes tratados no recibieron el tratamiento completo con hemoperfusión con polimixina B porque un gran número de pacientes presentaron coagulación del circuito (49).

Más recientemente, el estudio EUPHRATES (50), estudio multicéntrico, randomizado, control placebo, realizado en 50 UCIs de Estados Unidos y Canadá, randomizó 450 pacientes con shock séptico y $EAA > 0.6$, a realizar tratamiento con hemoperfusión con polimixina B (2 sesiones, 2 días consecutivos). Este estudio no mostró una reducción de la mortalidad a día 28 en el grupo tratado (objetivo inicial). Posteriormente un estudio post hoc del EUPHRATES (51), analizó la mortalidad entre ambos grupos, de aquellos pacientes con EAA entre 0.6 y 0.9, encontrando una significativa reducción en la mortalidad absoluta (26,1% en el grupo tratado vs 36,8% en el grupo control) y una reducción de la mortalidad relativa de un 30%. Romaschin et al (52) sugiere que el actual filtro de polimixina B probablemente sea ineficaz en pacientes con $EAA > 0.9$ por sobresaturación del filtro aunque algunos autores critican los resultados del análisis post hoc dado que no son los objetivos inicialmente descritos al realizar el estudio y además el

descenso de la EAA en ambos grupos es similar poniendo en duda el claro efecto del tratamiento con hemoperfusión. (53)(54)

2.2. Hemoperfusión con filtro Alteco® (LPS Adsorber, Alteco Medical AB, Sweden):

Este dispositivo médico creado para realizar terapia extracorpórea es un filtro con capacidad de adsorción de endotoxina mediante una serie de placas de polietileno poroso recubiertas con un péptido específico para endotoxinas. Ha sido utilizado en pequeños estudios con pacientes con shock séptico mostrando descenso de niveles de endotoxina y mejora hemodinámica e incluso comparado con Toraymyxin ®, en un estudio con pocos pacientes que no mostró diferencias entre ambos grupos. El único estudio randomizado realizado se tuvo que acabar precozmente por dificultades para reclutar a los pacientes. (55-58).

2.3. Hemoperfusión con filtro CytoSorb®:

Este dispositivo extracorpóreo elimina citoquinas mediante técnica adsortiva utilizando un sorbente de polímero poroso biocompatible. Este dispositivo no elimina endotoxina, pero puede eliminar numerosas citoquinas en estudios in vitro e in vivo. (59)

Estudios randomizados mostraron descenso de IL-6 pero este resultado no se asoció con una mejora de la mortalidad. (60)

3-. Hemofiltración con filtro oXiris® (Baxter-Gambro).

El filtro oXiris se compone de una membrana AN-69 modificada en la cual se ha añadido heparina y que permite la adsorción de un gran número de mediadores inflamatorios, incluyendo endotoxina y citoquinas. La evidencia inicial de este filtro radica en pequeños estudios con pocos pacientes. (61-64).

En el año 2018 un estudio in vitro mostró que la capacidad adsortiva de oXiris era mejor que la de CytoSorb en cuanto a citoquinas y similar a Toraymyxin en cuanto a endotoxina. (65). Actualmente es el único dispositivo con capacidad para realizar soporte renal, eliminación de citoquinas, eliminación de endotoxina y tratamiento anticoagulante local (66) y por lo tanto sería un buen tratamiento dado su facilidad de uso y la gran posibilidad

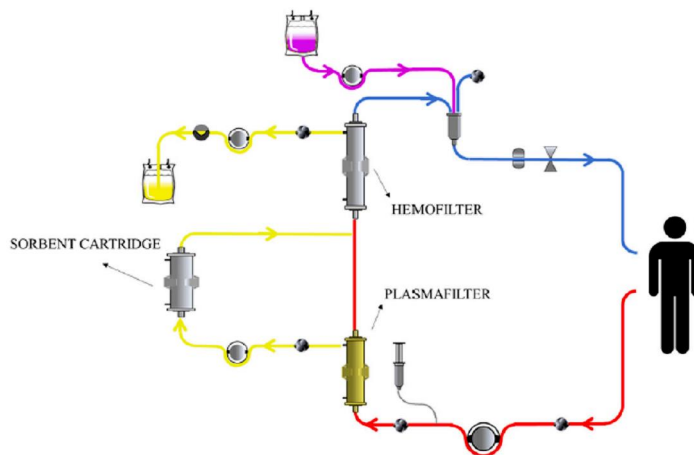
de tratamientos, aunque son necesarios estudios randomizados, que se están realizando, para demostrar su eficacia.

Removal of LPS

	"TORAYMYXIN"	"oXiris"	"LPS adsorber"
Endotoxin Adsorption Capacity	320,000EU (64,000ng)	≥13,000EU	>7,500EU
Active Component	Polymyxin B	Polyethyleneimine Heparin	Peptide
Blood flow	80-120 mL/min	CVVH mode	50 - 150 mL/min
Treatment Time	2hr	CVVH mode	2hr (up to 6hr)
Expiration Date	2 year		3 year
Priming Volume	135 mL		20 mL
Sterilized	Autoclaved	EOG	Radiation
Company	Toray Industries (Japan)	Gambro (Sweden)	Alteco Medical (Sweden)

4-. CPFA (Coupled plasma filtration and adsorption).

Este tratamiento extracorpóreo es un tratamiento complejo y de coste elevado, tal y como puede observarse en la figura. Se compone de una separación inicial del plasma del componente celular del paciente (plasmafiltro), el cual es posteriormente sometido a una adsorción no específica de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios mediante un cartucho de resina y finalmente una vez el plasma es devuelto, ya depurado, la sangre pasa por un filtro de hemofiltración estándar. Este dispositivo no elimina endotoxina y precisa altas dosis de anticoagulación.



Componentes de un circuito de CPFA. Línea arterial (rojo), plasma y ultrafiltrado (amarillo), líquido reposición (lila) y línea venosa (azul). (67)

La efectividad de la CPFA venía determinada por la dosis administrada, a mayores volúmenes de plasma depurados mejores resultados. El estudio randomizado COMPACT 1 aportó resultados prometedores en relación a esta terapia aunque posteriormente el estudio COMPACT 2 demostró un gran número de efectos adversos por lo que en la actualidad no está indicado su uso en el tratamiento del paciente séptico y el grupo italiano que realizó el estudio ha remitido una carta avisando del riesgo de su uso. (68)

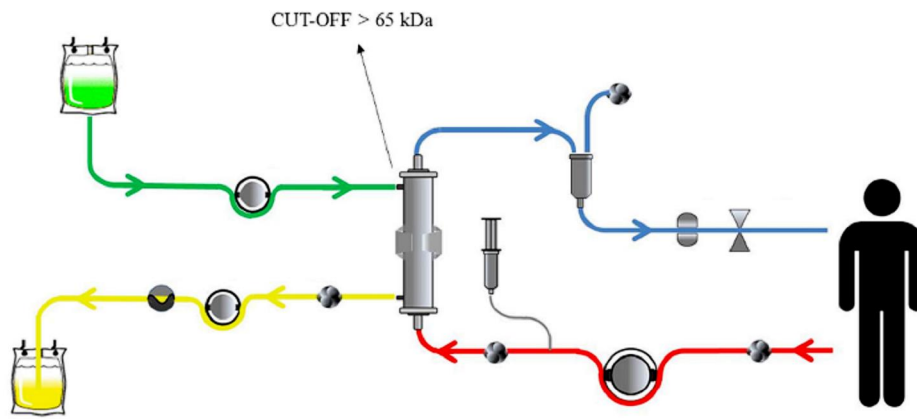
5-. Plasmaféresis.

Procedimiento en el que el plasma del paciente es separado de la sangre y procesado para eliminar selectivamente determinados componentes: anticuerpos, inmunocomplejos, proteínas monoclonales, toxinas, citoquina y otros mediadores inflamatorios,....

Es un tratamiento complejo y caro que precisa reposición con plasma exógeno o albúmina. Se utiliza una membrana biocompatible de poro de mayor diámetro (moléculas de hasta 3 millones de Daltons) y con una permeabilidad superior. Las principales indicaciones de la plasmaféresis son diversas enfermedad autoinmunes (Miastenia gravis, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, vasculitis,...) aunque también se ha estudiado en el manejo del paciente séptico con escasa bibliografía no concluyente. (69,70)

6-. Terapias con filtro de poro de tamaño elevado (high cutt off).

El uso de membranas con poro de tamaño elevado (>40 Kd) permite eliminar mediadores inflamatorios, pero en los primeros estudios realizados, fue a coste de una pérdida masiva de albúmina del paciente (71,72) La mejora hemodinámica no pudo demostrarse en un estudio randomizado reciente en el que se compararon pacientes sépticos con AKI tratados con hemofiltración con filtros de high cutt off versus hemofiltración estándar. (73) Sin embargo, en la actualidad y con tal de minimizar riesgos estas membranas son usadas con técnicas difusivas y no convectivas, evitando la pérdida de albúmina. Algunos estudios observacionales han demostrado un descenso significativo de citoquinas, días de estancia en UCI y mortalidad. (74-76)



Componentes de un circuito utilizando membranas de poro aumentado. (67)

Tal y cómo se ha presentado previamente, en la actualidad disponemos de múltiples terapias de depuración extracorpórea para aplicar en el paciente séptico, aunque con evidencia limitada en cada una de ellas. A pesar de ello la purificación sanguínea es un tratamiento importante que puede ayudarnos para disminuir la mortalidad en dichos pacientes. (66,67,77)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES DEL TRABAJO DE TESIS.

Dada la gravedad y alta mortalidad de los pacientes críticos con sepsis y AKI que precisan TDEC, así como la amplia y diversa variabilidad, en cuanto a diferentes terapias administradas, el trabajo de la presente tesis doctoral pretende determinar si la aplicación de TDEC en los pacientes con sepsis implica una mejora en la supervivencia de los mismos así como analizar los factores de riesgo asociados a una mejor evolución.

Además hipotetizamos que, el tratamiento de purificación sanguínea con hemoperfusión con polimixina B (Toraymyxin®) comportará, al eliminar endotoxina plasmática, una mejora en el paciente crítico con sepsis.

OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Analizar el impacto de las TDEC sobre la supervivencia en el paciente crítico con sepsis, con especial interés en las diferentes modalidades aplicadas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar la incidencia y factores de riesgo de los pacientes críticos con AKI que precisan TDEC así como su evolución y pronóstico.

2. Analizar el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B y su efecto a nivel clínico, analítico y biológico.

3. JUSTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL.

El trabajo de la presente tesis es el resultado de diversos años de investigación dedicadas a las TDEC en el paciente crítico séptico y está compuesto por dos estudios realizados por la doctoranda durante este período.

El primer estudio que forma parte del trabajo de tesis es un estudio observacional y prospectivo en el que se realizó un análisis de los pacientes críticos ingresados en una UCI que presentaron AKI y precisaron TDEC. Este primer estudio se realizó con una cohorte de pacientes incluidos durante 10 años (2000-2009). Más del 60% de los pacientes incluidos fueron pacientes sépticos. Con este primer estudio se evalúan los factores de riesgo de presentar AKI, el tipo de TDEC recibida así como el impacto sobre la mortalidad y la recuperación de la función renal al alta de la UCI. El estudio comprende un amplio período de seguimiento así como una amplia inclusión de pacientes que permite analizar la evolución de los pacientes críticos sépticos.

El segundo estudio del trabajo de tesis doctoral es un estudio de intervención en el cual se evaluó el efecto del tratamiento con hemoperfusión con polimixina B añadido a un tratamiento convencional de hemofiltración venovenosa continua. Para realizar este análisis se realizó un estudio de casos y controles comparando una cohorte de pacientes sépticos, con niveles de endotoxina elevada ($EAA > 0.6$ EU/ml), que precisaron TDEC y a los que se añadió tratamiento con hemoperfusión con polimixina B versus otra cohorte de pacientes sépticos, con endotoxina elevada y TDEC pero que no recibieron polimixina B.

Para realizar este segundo estudio la doctoranda y colaboradores aplicaron la terapia con hemoperfusión con polimixina B y se incluyeron múltiples variables clínicas, analíticas y biológicas (análisis de diversos biomarcadores) que permitieron posteriormente el análisis estadístico.

Con estos dos trabajos, uno observacional y otro de intervención, que se presentan a continuación creemos que se da respuesta a los objetivos descritos previamente.

4. ESTUDIO 1: “TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN PACIENTE CRÍTICO: CAMBIOS EVOLUTIVOS DEL TRATAMIENTO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS”.

Como se ha descrito previamente la incidencia de AKI en los pacientes hospitalizados es elevada, siendo especialmente alta en el paciente crítico. Además, la mortalidad del paciente crítico con AKI es mucho mayor que aquellos pacientes que no lo presentan y aumenta si el paciente precisa TDEC (20).

Dada la gran variabilidad de técnicas disponibles así como las mejoras en cuanto a la aplicación de las mismas, esto ha permitido un mejor manejo de estos pacientes a lo largo de los últimos años, aunque la mortalidad sigue siendo elevada probablemente debido a la inclusión de pacientes más ancianos y con mayores comorbilidades. Dichos pacientes tendrán mayores posibilidades de precisar HDI al alta hospitalaria.

A. OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo fue describir las características de los pacientes ingresados en UCI con AKI que precisaron TDEC y analizar los cambios evolutivos de los pacientes y del tratamiento recibido a través de los años.

El objetivo secundario fue determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad y recuperación de la función renal en la cohorte estudiada.

B. MATERIAL Y MÉTODOS.

Población y tiempo de estudio

Inclusión, de forma prospectiva y consecutiva, de los pacientes ingresados en UCI con insuficiencia renal aguda (IRA) o insuficiencia renal crónica agudizada (si previamente presentaban creatinina $> 1,8$ mg/dl) que precisaron TDEC (HDI o terapia continua) durante el ingreso. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que ya estaban en programa de HDI previo. A pesar que la inclusión de algunos pacientes, es de un periodo previo a la definición de los criterios RIFLE en 2004, se utilizó dicho criterio de forma homogénea revisando las historias de los pacientes incluidos previos al 2004 de forma

retrospectiva. Aquellos pacientes que por antecedentes o en ingresos previos habían presentado creatininas > 1.8 mg/dl y ahora presentaban valores superiores fueron etiquetados de insuficiencia renal crónica agudizada.

Los pacientes críticos de origen séptico fueron tratados de forma homogénea y según las guías de la SSC publicadas en 2004.

Terapia de reemplazo renal

Las indicaciones utilizadas en la UCI para iniciar TDEC fueron la hipervolemia con insuficiencia respiratoria refractaria a tratamiento diurético, uremia con afectación clínica, hiperpotasemia, AKI en contexto de FMO por shock séptico y acidosis metabólica severa ($\text{pH} < 7$).

La TDEC administrada (HDI, HFVVC, HDFVVC, hemofiltración venovenosa continua de alto volumen) fue decidida por criterio médico siguiendo un protocolo de actuación homogéneo de la unidad, de forma que el paciente inestable (por definición con drogas vasoactivas a dosis > 0.5 mcg/kg/min) o aquel paciente que no había tolerado la HDI recibió TDEC continua. La administración y supervisión de la terapia continua se realizó por el equipo de enfermería y médicos de UCI mientras que la terapia intermitente estaba a cargo de enfermería y médicos del ámbito de Nefrología.

Para realizar la terapia se insertaron catéteres de doble luz de 11,5 Fr en los pacientes estables que iban a recibir HDI y catéteres de doble luz de 13 Fr en los pacientes que precisaban técnica continua. El lugar de inserción fue principalmente a nivel yugular y femoral. La anticoagulación, si no había contraindicación, se realizó mediante heparina sódica.

Durante el periodo del estudio se dispuso de tres monitores diferentes para aplicar la técnica escogida; inicialmente se utilizó el monitor BSM, seguido en los años 2003-2004 del monitor Prisma® y desde 2005 se empleó sistema PrismaFlex® para la terapia continua. Todos los monitores son de Gambro-Hospal-Baxter. El filtro utilizado para la terapia con PrismaFlex® fue el M100 (AN69) con membrana de poliacrilonitrilo biocompatible. Durante los años de tratamiento con sistema Prisma®, se realizaron ultrafiltrados de 20-25 ml/kg/k, y posteriormente con sistema PrismaFlex® se aumentó la dosis de diálisis hasta 35 ml/kg o más.

Recogida de datos y análisis estadístico

Las variables incluidas en el estudio fueron epidemiológicas, factores de riesgo para insuficiencia renal, APACHE II score, origen y etiología de la insuficiencia renal y débito urinario. También se registró el motivo de ingreso en UCI, el tipo de terapia recibida y duración de la misma, mortalidad (intraUCI) y recuperación de la función renal previo al alta de UCI. No se incluyeron las complicaciones derivadas de la terapia.

La recuperación de la función renal se definió como recuperación completa función renal (creatinina al alta de UCI normal), recuperación parcial de la función renal pero sin necesidad de HDI al alta o necesidad de HDI al alta de UCI.

El periodo de estudio comprende 10 años, separando la muestra en dos periodos para el posterior análisis: periodo inicial (PI) (2000-2004) y periodo reciente (PR) (2005-2009). Esta división se realizó con la intención de comparar ambos periodos dado que fue en el periodo reciente cuando se inició la terapia con HFVVC de alto volumen en la unidad.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos la población de estudio, exponiendo para las variables cuantitativas la media y desviación estándar, y para las variables categóricas, el porcentaje. Posteriormente se realizó un estudio comparativo de ambos periodos (inicial versus reciente) mediante Chi cuadrado para variables cualitativas y test de la t de Student para variables cuantitativas.

Los factores pronósticos de mortalidad y de recuperación de la función renal se establecieron mediante análisis de t de student, Chi cuadrado y test de Fisher. Se compararon los supervivientes versus los pacientes éxitos y por otro lado los pacientes que, al alta de UCI, quedaron con dependencia de HDI versus los que no.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple de las variables que fueron significativas en el análisis univariado ($p < 0,05$) así como aquellas que se creyeron significativas según la bibliografía descrita previamente, para determinar la posible existencia de factores predictores de la variable dependiente en estudio. Los resultados del análisis multivariado se muestran mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

C. RESULTADOS.

Los resultados de este estudio están publicados en el artículo de Navas A, Ferrer R, Martínez M, et al publicado en la revista Medicina Intensiva. (Anexo 9).

Características basales de la población.

Durante el estudio se incluyeron 304 pacientes. Los datos demográficos y características clínicas de los pacientes se exponen en la Tabla 1.

	PI (n 126)	PR (n 178)	<i>p</i>
Edad (años)	64,7 ± 13,8	66 ± 14,2	0,43
Sexo (%) ♂	65,9	66,3	0,52
Apache II	24 ± 10	22 ± 8	0,13
IRA (%)	82,5	78,1	0,21
IRCA (%)	17,5	21,9	
Creat basal (mg/dl)	1,38 ± 0,75	1,37 ± 1,08	0,9
Creat ingreso (mg/dl)	2,41 ± 2,06	2,84 ± 2,06	0,07
Creat inicio (mg/dl)	4,3 ± 2	4,2 ± 1,8	0,59
FR (%)	81,7	88,2	0,08
HTA	40,5	57,3	0,003
Neoplasia	11,9	19,7	0,049
> 2 FR	22,2	29,2	0,02
Origen Comunitario (%)	34,9	63,5	< 0,005
Hospitalario (%)	65,1	36,5	
RIFLE R (risk) (%)	2,4	2,8	0,94
I (injury) (%)	10,3	11,2	
F (failure) (%)	87,3	86	

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

IRA= insuficiencia renal aguda. IRCA= insuficiencia renal crónica agudizada. FR= factores de riesgo de insuficiencia renal. HTA= hipertensión arterial. PI= periodo inicial. PR= periodo reciente.

La principal causa de ingreso fue la sepsis (61%), siendo el foco respiratorio y abdominal los más frecuentes. Los valores de creatinina basal, al ingreso y al inicio de la TDEC no mostraron diferencias significativas entre ambos periodos. Un 85,5% de los pacientes tuvieron factores de riesgo (FR) de IRA al ingreso, destacando un aumento entre periodos de la HTA, las neoplasias y un aumento de pacientes con 2 o más FR. El origen comunitario de la IRA se incrementó en el periodo reciente. Los criterios RIFLE, al inicio de TRR, fue F en un 86,5% de los pacientes, sin detectarse cambios entre ambos periodos. La etiología de la IRA fue prerenal en un 94% siendo las principales causas el shock séptico y cardiogénico. (Tabla 1).

Tipos y duración de TRR.

Hasta un 50% de los pacientes de la muestra recibieron HDI principalmente por ser el método de destete de la técnica más usado en la unidad.

Respecto a las técnicas continuas la HFVVC y la HFVVC de alto flujo han aumentado de forma significativa comparando ambos períodos ($p= 0,013$ y $p < 0,001$, respectivamente) y ha habido un descenso de la HDFVVC ($p= 0,04$). Hasta un 75% de los pacientes utilizaron las técnicas continuas (solas o combinadas con HDI) con un incremento de pacientes que combinan más de una técnica continua (16,7% vs 30,9%; $p= 0,01$).

Respecto a los días de tratamiento, sumando todas las técnicas recibidas por el paciente, encontramos un descenso significativo en el periodo reciente (19,7 vs 12,7 días; $p= 0,01$). (Tabla 2).

	PI	PR	P
HD (%)	50	48,3	0,431
HFVVC (%)	36,5	50	0,013
HFVVC AF (%)	0	23,6	< 0,005
HDFVVC (%)	53,2	37,1	0,004
2 TEC CONT (%)	16,7	26,4	0,01
DIAS TERAPIA	19,7 ± 7,7	12,3 ± 7	0,01

Tabla 2. Técnicas de tratamiento sustitutivo renal y días de terapia.

Mortalidad y recuperación de la función renal.

La mortalidad global de nuestra cohorte fue de 52,3%, siendo la principal causa el FMO, objetivando un descenso significativo entre ambos periodos (61,9% vs 45,5%; $p= 0,003$). (Figura 1).

Los supervivientes (145 pacientes) al alta de UCI, presentaron evolutivamente un descenso en la resolución de la insuficiencia renal (72,9% vs 56,7%), aumento de los pacientes con dependencia a HDI (10,4% vs 26,8%) y se mantienen estables los crónicos sin necesidad de HDI (16,7% vs 16,5%; $p= 0,06$). (Figura 2).

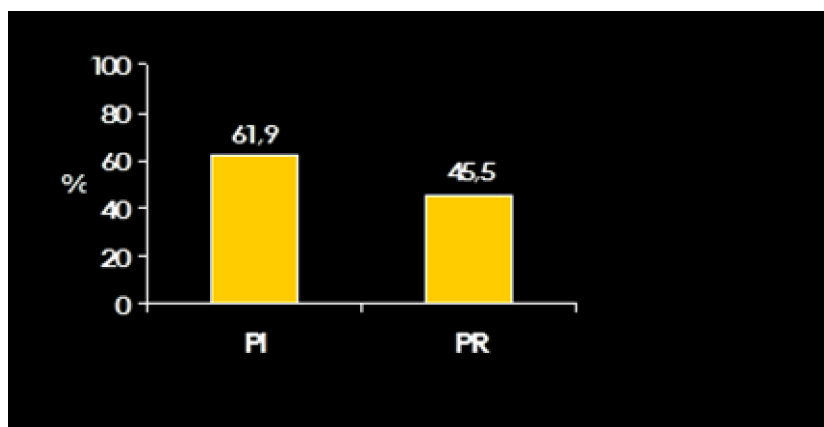


Figura 1. Comparativo de mortalidad de ambas cohortes ($p= 0,003$)

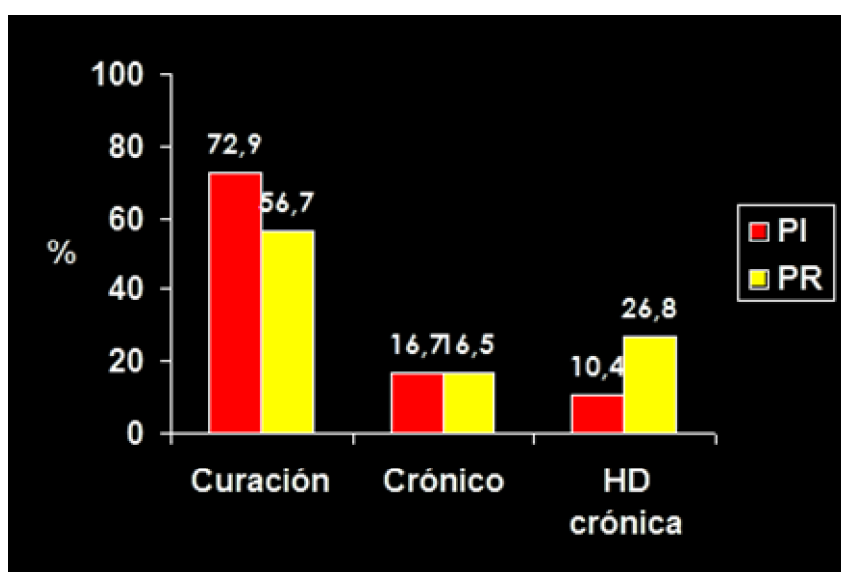


Figura 2. Evolución de la recuperación de la función renal en los pacientes supervivientes ($n=145$) ($p= 0,06$).

Factores pronósticos de mortalidad y de recuperación renal.

En los 10 años de estudio fallecieron 159 pacientes (52,3%). Las variables analizadas que fueron significativas en el análisis univariado como factores pronósticos de mortalidad fueron la creatinina al ingreso y la creatinina al inicio de la técnica, destacando que ambas eran más elevadas en los supervivientes. Así mismo, otras variables significativas fueron el origen de la insuficiencia renal, de forma que los pacientes con IRA originada dentro del hospital presentaron mayor mortalidad que los que el origen fue comunitario (Tabla 3). Aunque no resultó significativo en el análisis, tal y como demuestra la bibliografía el incremento en los criterios RIFLE (Risk, Injury, Failure) se asoció con un aumento consecuente de la mortalidad.

El shock séptico, como causa de la IRA, fue otro factor significativo en el análisis univariado (57,9% vs 44,4%; $p= 0,014$).

Otro factor añadido a la mortalidad fue la TDEC recibida, de forma que los pacientes que recibieron técnica continua, respecto a los que habían recibido sólo intermitente o aquellos que habían recibido ambas, tuvieron mayor mortalidad.

El débito urinario del paciente en forma de diuresis conservada, oliguria o anuria no fue una variable significativa para la mortalidad.

	Supervivientes (n = 145)	Éxito (n = 159)	p
<i>Creatinina ingreso (mg/dl)</i>	3,22 (2,4)	2,16 (1,4)	< 0,005
<i>Creatinina inicio TRR (mg/dl)</i>	4,58 (2,2)	3,92 (1,4)	0,02
RIFLE (%)			
<i>Risk</i>	62,5	37,5	
<i>Injury</i>	45,5	54,5	0,68
<i>Failure</i>	47,5	52,5	
Origen IRA(%)			
Hospitalario	38,1	61,9	0,001
Comunitario	56,7	43,3	
Shock séptico (%)	42,1	57,9	0,014
Terapia (%)			
Continua	36,4	63,6	
Intermitente	70,1	29,9	< 0,005
Ambas	47,2	52,8	
Débito urinario (%)			
Anuria (<100 ml/24 h)	40,9	59,1	
Oliguria (<400 ml/24 h)	52,3	47,7	0,25
Conservada	49	51	

Los valores de la creatinina se presentan como media y desviación estándar.

Tabla 3. Variables relacionadas con la mortalidad.

En el análisis multivariado, ajustado por edad y APACHE II al ingreso, las variables que demostraron una relación independiente con la mortalidad fueron:

-la creatinina al ingreso ($p= 0,02$; OR 0.77, IC 0.61-0.97). Los pacientes supervivientes presentaron una mayor creatinina al ingreso.

-el tratamiento sustitutivo recibido, de forma que los pacientes que recibieron técnica intermitente versus aquellos con terapia continua o ambas fue un factor protector de mortalidad ($p= 0,015$; OR 0,37, IC 0,16-0,87). (Figura 3)

Respecto a la recuperación de la función renal de los pacientes supervivientes, sólo un 21,4% del total de pacientes (31 pac) precisaron HDI al alta. Cuando del grupo de supervivientes excluimos a los pacientes que previamente ya presentaban una función renal alterada (34 pac) el % de pacientes que precisaba HDI al alta se redujo a un 11%.

Las variables analizadas que fueron significativas en el modelo univariado a favor de precisar HDI al alta fueron la creatinina al ingreso, la creatinina al inicio de la técnica y aquellos pacientes que presentaban previamente alteración de la función renal. Nuevamente el débito urinario del paciente en forma de diuresis conservada, oliguria o anuria no fue una variable significativa para la recuperación de la función renal.

Las variables significativas para la recuperación de la función renal fueron el shock séptico como origen de la IRA y el tratamiento sustitutivo recibido de forma que los pacientes que recibieron técnica continua precisan menos HDI al alta respecto a los que recibieron ambas técnicas (7,1% vs 26,5%, p 0,003). No hay diferencias significativas entre el grupo de continua y de intermitente.

	Dependencia HDI	No dependencia HDI	p
<i>Creatinina ingreso (mg/dl)</i>	4,89 (2,1)	2,77 (2,4)	< 0,005
<i>Creatinina inicio (mg/dl)</i>	5,48 (2,2)	4,33 (2,2)	0,003
<i>Insuficiencia renal aguda (%)</i>	9,9	90,1	< 0,005
<i>Insuficiencia renal crónica agudizada</i>	58,8	41,2	
<i>Shock séptico (%)</i>	10,7	89,3	0,001
<i>Terapia (%)</i>			
Intermitente	33,3	66,7	0,003
Continua	7,1	92,9	
Ambas	26,5	73,5	
<i>Débito urinario (%)</i>			
Anuria (< 100 ml/24h)	31,6	68,4	0,18
Oliguria (< 400 ml/24h)	16,1	83,9	
Conservada	19,6	80,4	

Los valores de la creatinina se presentan como media y desviación estándar.

Tabla 4. Variables relacionadas con la recuperación de la función renal.

En el análisis multivariado (Figura 3) de regresión logística las variables que mostraron una relación independiente con la recuperación de la función renal al alta fueron:

-la creatinina al ingreso ($p=$ 0,01; OR 1,98, IC 1.12-3.48).

-el tipo de insuficiencia renal: aguda vs crónica agudizada ($p<$ 0,005; OR 0,11, IC 0.04-0.34).

-la técnica continua como tratamiento recibido respecto al grupo que recibió ambas ($p=$ 0,03; OR 0,18, IC 0.03-0.85).

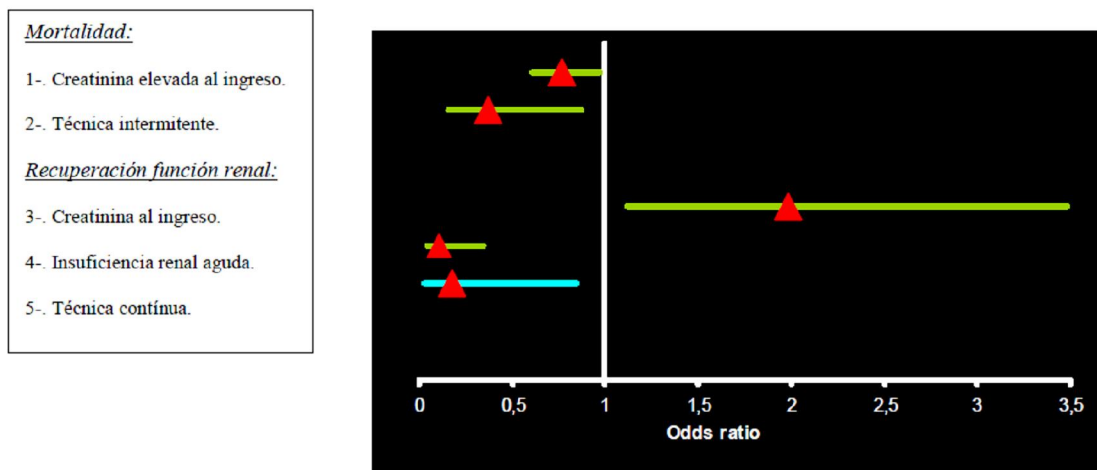


Figura 3. Análisis multivariado de mortalidad y de recuperación de función renal. OR y IC al 95%. Variables de mortalidad (1 y 2) y variables de recuperación de función renal (3,4 y 5).

D. DISCUSIÓN.

Este estudio muestra cómo la evolución temporal ha implicado una mejora en la supervivencia de pacientes críticos que precisaron TDEC por lesión renal. Todos los pacientes fueron tratados bajo un protocolo homogéneo establecido en la unidad, con la única variabilidad de los cambios en la terapia administrada según la bibliografía publicada en estos años y la mejora de los tratamientos globales en nuestras unidades.

Aunque la mortalidad global de nuestros pacientes es similar a la presentada en la bibliografía, el principal hallazgo de nuestro estudio es el descenso de mortalidad observado a pesar de ser pacientes de mayor edad, más comorbilidades y elevada gravedad (APACHEII >20). Esto va en contra de los artículos publicados en los que se afirma que la mortalidad del paciente con AKI sigue siendo elevada a pesar de los avances médicos atribuyéndolo a la mayor edad de los pacientes, mayor comorbilidad y gravedad del paciente (78).

Junto con el descenso de la mortalidad también destaca un descenso significativo de los días de terapia entre ambos grupos. En nuestro caso, a similares características entre ambos grupos y conociendo que la mayoría de pacientes presentan un AKI secundario a shock séptico, atribuimos el descenso de la mortalidad y de la duración de la terapia a la implementación del tratamiento de estos pacientes desde la publicación de las guías de la SSC (12).

Esto queda justificado dado el mayor número de AKI originadas a nivel comunitario en el segundo periodo que corresponderían a los pacientes sépticos ingresados durante ese periodo. Es relevante observar que a pesar del descenso de días de terapia así como de la mortalidad, el número de pacientes con dependencia de HDI al alta es más elevado en el período reciente probablemente relacionado con el mayor número de pacientes con insuficiencia renal crónica agudizada, edad más avanzada y elevado número de factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal.

Aunque esto pueda ser incongruente, menos días de terapia pero más pacientes con necesidad de HDI al alta, podría estar justificado por el pequeño número de pacientes que precisan TDEC al alta de UCI junto con que muchos de estos pacientes previamente al alta hospitalaria no tendrán necesidad de HDI. Estas conclusiones son complejas y podrían ser debidas a la dificultad y escasa definición de los conceptos de insuficiencia renal aguda y insuficiencia renal crónica agudizada.

Respecto a la técnica aplicada, de todos es bien conocido cómo el artículo de Ronco et al (27) supuso un gran cambio en la terapéutica de nuestros pacientes, comportando un aumento del uso de la convección con descenso de la difusión. Además la *Acute Dialysis Quality Initiative* en su tercera conferencia de consenso recomienda al dosis de 35 ml/kg/h en el paciente séptico (nivel II de evidencia y grado de recomendación C) (79).

Esto indujo en múltiples unidades al cambio de sus máquinas de TDEC por sistemas con flujos de ultrafiltrado más elevados, requiriendo consecuentemente mayores presiones, y al gran incremento de uso de terapia convectiva. Posteriormente en 2008 y 2009 se publican 2 artículos (30,31) en los que se cuestiona la eficacia y seguridad del tratamiento aplicado en los últimos años e incluso surgen conceptos nuevos como el “Dialytrauma” que nos hacen reflexionar y analizar cómo afectan las dosis elevadas de diálisis a nuestro paciente y al resto de su tratamiento (antibióticos, nutrición,...) (30) Esto nos ha llevado en la actualidad a la valoración diaria de la necesidad de dosis de diálisis de nuestros pacientes con modificaciones según su evolución.

Al analizar los factores pronósticos de mortalidad en nuestra población de estudio, una de las variables que se asoció con mayor mortalidad fue la creatinina al ingreso, siendo ésta más elevada en los supervivientes. Dado que la mayoría de los pacientes eran sépticos, probablemente se podría inferir que al tener una creatinina más elevada, estos pacientes se dializaron de forma más precoz. (aunque dentro de nuestro estudio, y como un limitante del mismo, no está recogido el tiempo de inicio de la TRR).

No obstante, Chou et al (80) mostraron que la relación entre los criterios RIFLE y el inicio precoz o tardío del tratamiento sustitutivo era un mal marcador predictivo de los beneficios del inicio precoz o tardío de la TDEC en el paciente séptico.

El otro hallazgo importante de este estudio fue que la terapia recibida se asocia con mayor mortalidad de forma independiente, de manera que el paciente que recibe únicamente técnica intermitente respecto al que recibe continua o ambas es un factor protector de mortalidad (OR 0.77). El diseño de nuestro estudio es observacional, por lo que no podemos inferir este resultado del análisis de regresión logística. A pesar de estar corregido por APACHE II y edad, existen limitaciones muy importantes; dado el protocolo de nuestra unidad, era obvio que los pacientes que únicamente realizaron técnica intermitente, al ser pacientes menos graves, tuviesen menor mortalidad.

En lo que se refiere a los factores pronósticos de la recuperación de la función renal al alta de UCI, nuestra población de estudio no es muy diferente a lo publicado previamente (78). Al alta de UCI solo un 21,4% de los pacientes precisaban HDI y si de estos excluimos a los enfermos con insuficiencia renal crónica (creatinina basal >1.8 mg/dl) este valor se reducía a un 11%.

En nuestro caso, la creatinina elevada al ingreso es un factor de riesgo de dependencia de HDI al alta (OR 1,98). Por otro lado, resultan factores protectores la insuficiencia renal aguda versus la crónica agudizada y el recibir técnica continua como TDEC versus el grupo que recibe ambas.

Aquí aparece una nueva limitación importante dado que en el grupo de supervivientes no están incluidos los pacientes que fallecieron, donde la gran mayoría falleció estando en tratamiento con técnica continua, por lo que es más probable que el grupo que solo recibió continua y mejoró recuperara la función renal mejor que el grupo que previamente estaban en HDI. Con esto, nuevamente no podemos inferir que la técnica continua se relacione con mejor recuperación de la función renal.

Limitaciones del estudio

Los limitantes del estudio son diversos e importantes. En primer lugar, la complejidad de las variables y de las definiciones, algo que después de tantos años de estudios en la insuficiencia renal es una asignatura pendiente de mejorar. Por otro lado, no se ha registrado el tiempo de inicio de la TDEC, ni está analizado el SOFA evolutivo del paciente en UCI, ni otros scores de gravedad en el momento de inicio de la terapia,

por tanto, no puede extrapolarse el APACHE II de este mismo paciente a las 24h de ingreso en UCI.

A pesar de los resultados del análisis de regresión, no podemos relacionar de forma independiente las diferentes técnicas administradas con la mortalidad y/o la recuperación de la función renal, dado que el estudio es observacional y que el protocolo utilizado en la unidad impide realizar esta inferencia.

Finalmente, otra limitación importante es no haber registrado las complicaciones de la TDEC, porque aunque estén bien definidas y sean escasas, también se podrían haber analizado en función de la técnica recibida.

E. CONCLUSIONES.

Los pacientes críticos que precisan TDEC presentan una menor mortalidad en los últimos años junto con menor necesidad de días de terapia. Probablemente esto sea debido a la mejora del tratamiento global de estos pacientes, dado que existen muchos otros factores, y no solo la TDEC en sí, que afectan a la evolución de nuestros pacientes.

5. ESTUDIO 2: “IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON HEMOPERFUSIÓN CON POLIMIXINA B AÑADIDO A LA HEMOFILTRACIÓN EN EL PACIENTE CON SHOCK SÉPTICO ENDOTÓXICO”.

Tal y como se ha descrito en la introducción, dentro de las indicaciones de las TDEC se encuentran aquellas destinadas no tanto a realizar un soporte renal del paciente sino a realizar un tratamiento dirigido al proceso séptico del paciente. Estas indicaciones vienen recogidas en el término de “purificación sanguínea”.

En los últimos años se han propuesto diversos tratamientos de purificación sanguínea (hemoperfusión con polimixina B, depuración con filtro oXiris®, CPFA, plasmaféresis,...) en el paciente séptico sin demostrar un beneficio claro en la supervivencia.

A. OBJETIVOS.

El objetivo principal del estudio fue analizar el efecto clínico, fisiológico y biológico del tratamiento con hemoperfusión con polimixina B en pacientes con shock séptico endotóxico (endotoxina elevada) y AKI que precisaron TDEC.

Los objetivos secundarios fueron evaluar la mortalidad y días de estancia en UCI y hospitalaria.

B. MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos-contróles en una UCI polivalente de un hospital universitario con inclusión de forma prospectiva, de pacientes adultos con shock séptico (sospecha infección y necesidad de drogas vasoactivas) de origen abdominal, biliar o renal que presentaban al ingreso AKI con indicación de inicio de la TDEC (escala RIFLE Injury o Failure) y actividad de endotoxina plasmática elevada (EAA > 0.6 EU/ml).

El Comité de Ética valoró y aceptó el protocolo del estudio (CIR09065/CEAAH2407) y todos los pacientes aceptaron la participación en el estudio mediante consentimiento informado.

Los pacientes recibieron un tratamiento homogéneo según las guías de la SSC. Así mismo los pacientes incluidos en el estudio, iniciaron TDEC realizando hemofiltración con un ultrafiltrado de 35 ml/kg/h, a través de un catéter de diálisis de 13 Fr con un filtro AN69, con el sistema Prismaflex de Baxter®. Si no había contraindicación el tratamiento anticoagulante utilizado en la TDEC fue heparina sódica y la solución utilizada como líquido de reposición era tamponada en bicarbonato.

Los primeros pacientes del estudio fueron asignados al grupo hemoperfusión, de manera que además del tratamiento con hemofiltración, de forma precoz (antes de 24 h del ingreso), estos pacientes recibieron dos horas de tratamiento durante dos días consecutivos, con hemoperfusión con polimixina B (Toraymyxin®) en línea con el filtro estándar de la TDEC.

Posteriormente se incluyeron el resto de pacientes, siendo asignados al grupo control, que recibieron tratamiento con hemofiltración sin hemoperfusión con polimixina B.

Variables del estudio

Se incluyeron las siguientes variables: características demográficas (edad y sexo), de gravedad (APACHE II), fallo de órganos mediante escala SOFA, foco de infección (peritonitis, biliar o urinario), antibiótico empírico administrado, técnica de control del foco realizada, resultado de hemocultivos, drogas vasoactivas (dosis y duración), necesidad de ventilación mecánica, duración de la TDEC, saturación venosa central y ratio PaO₂/FiO₂.

Los pacientes fueron monitorizados, al ingreso, a nivel hemodinámico mediante sistema PiCCO (Pulsion®) que permitió incluir las siguientes variables: tensión arterial media, resistencias vasculares, volumen telediastólico global, índice agua extravascular pulmonar, índice permeabilidad vascular pulmonar y fracción global de eyección.

Cada 12 horas durante los primeros dos días y posteriormente de forma diaria durante los siguientes tres días, se extrajeron muestras de sangre para análisis bioquímicos estándar (pH, HC0₃, creatinina, urea) así como determinaciones de EAA. Las muestras de sangre plasmáticas fueron congeladas para posterior análisis de diversos biomarcadores (NGAL, SuPAR) y citoquinas (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-1 β).

Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o fallecimiento dentro del hospital.

Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza para las variables continuas. Se utilizó el test X^2 o el test de Fisher para comparar las variables categóricas y las variables continuas se compararon mediante el test de la *t* de Student o el test de U de Mann-Whitney. La *p* considerada como significativa fue inferior a 0.05. Se utilizó el SPSS, versión 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois) para todos los análisis.

C. RESULTADOS.

Los resultados de este estudio están publicados en el artículo de Navas A, Ferrer R, Martínez ML, et al publicado en *Annals of Intensive Care* (Anexo 9).

Se incluyeron 18 pacientes en el estudio: 9 pacientes en el grupo hemoperfusión con polimixina B y 9 pacientes controles. En los 9 pacientes tratados con polimixina B se realizaron 18 tratamientos de hemoperfusión y no se observó ningún efecto adverso del tratamiento o coagulación del circuito.

Las características basales y demográficas de los pacientes, en ambos grupos, fueron similares. Al inicio de la TDEC el 72% de los pacientes fueron clasificados como “Failure” según score RIFLE. El principal foco de sepsis en nuestro estudio fue la peritonitis, seguido por el foco biliar y el urinario. Los pacientes del grupo hemoperfusión presentaron más días de ventilación mecánica (12,4 vs 6,3 días, $p=0,03$) así como más días de TDEC (8,5 vs 3,5 días, $p < 0,01$). La estancia media en UCI y hospitalaria fueron de 19,8 días y 36 días respectivamente. La mortalidad global en UCI fue de 38,9% (33,3% en grupo hemoperfusión vs 44,4% en grupo control, $p=0,5$). Ningún paciente falleció después del alta de UCI.

La mortalidad a día 2 (después del tratamiento con hemoperfusión) fue de un 0% en el grupo hemoperfusión y de un 33% en el grupo control.

(Tabla 1).

media (SD)	Global (n = 18)	Pacientes control (n = 9)	Pacientes tratados con Toraymyxin® (n = 9)	p valor
Edad: años	67.5 (9.9)	66 (10)	69.1 (9.5)	0.52
Sexo: n (%)	N (33.3)	22	44	0.31
Apache II	20.67 (4.7)	21.2 (5.3)	20.1 (4.3)	0.63
SOFA basal	11.3 (2.6)	11.6 (2.9)	11 (2.4)	0.6
Origen sepsis, n (%):				
Peritonitis	50	44	44	0.4
Biliar	23	22	33	
Urinario	27	33	22	
RIFLE score, n (%):				
Injury	28	33	22	0.5
Failure	72	64	78	
Drogas vasoactivas (días)	4.9 (3.8)	4.5 (3.4)	5.2 (4.3)	0.72
VMI (días)	9.4 (8.8)	6.3 (8)	12.4 (8.8)	0.03
TDEC (días)	6 (6)	3.5 (1.9)	8.5 (7.6)	0.01
Estancia en UCI (días)	19.8 (16.8)	14.7 (16)	24.9 (17)	0.21
Estancia hospitalaria (días)	36 (31)	32 (34)	39.5 (29)	0.64
Mortalidad UCI (%)	38.9	44.4	33.3	0.5
Mortalidad hospitalaria (%)	38.9	44.4	33.3	0.5

Tabla 1. Características basales y demográficas de los pacientes. (APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II, SD desviación estándar, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, VMI ventilación mecánica invasiva, TDEC terapia de depuración extracorpórea).

En la tabla 2 se muestra el foco de la sepsis, microorganismos aislados en los cultivos así como tratamiento antibiótico empírico iniciado en cada paciente. De acuerdo con el protocolo de la Unidad en cuanto a las infecciones, todos los pacientes fueron tratados con antibiótico de amplio espectro durante las primeras 3 horas de diagnóstico del shock séptico y posteriormente, tras el resultado microbiológico, el tratamiento se desescaló de forma más dirigida. Todos los pacientes que lo precisaron, recibieron control del foco (colocación de nefrostomía, intervención quirúrgica,...) antes de las 6 primeras horas de diagnóstico del shock séptico. En el 94% de los pacientes se administró hidrocortisona a dosis de estrés (100 mg cada 8 horas). De los 19 pacientes, todos menos uno, precisaron ventilación mecánica invasiva.

	<u>Origen sepsis</u>	<u>Microbiología aislada</u>	<u>Tratamiento antiótico empírico</u>
<u>Pacientes control</u>			
Paciente 1	Urinario	Negativa	Meropenem más vancomicina más caspofungina
Paciente 2	Urinario	Escherichia coli	Piperacilina-tazobactam
Paciente 3	Urinario	Escherichia coli	Meropenem
Paciente 4	Biliar	Escherichia coli / Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium	Meropenem más vancomicina
Paciente 5	Peritonitis	Escherichia coli	Meropenem más vancomicina
Paciente 6	Peritonitis	Flora mixta	Meropenem más amikacina
Paciente 7	Biliar	Escherichia coli	Meropenem
Paciente 8	Peritonitis	Negativa	Meropenem
Paciente 9	Peritonitis	Enterococcus faecium, Candida albicans, Candida tropicalis	Meropenem más vancomicina más anidulafungina
<u>Pacientes tratados con Toraymyxin</u>			
Paciente 1	Urinario	Escherichia coli	Meropenem más vancomicina
Paciente 2	Peritonitis	Escherichia coli / Enterococcus faecium/ Bacteroides fragilis	Piperacilina-tazobactam más fluconazol
Paciente 3	Biliar	Escherichia coli / Streptococcus anginosus	Piperacilina-tazobactam más fluconazol
Paciente 4	Peritonitis	Escherichia coli	Piperacilina-tazobactam más fluconazol
Paciente 5	Biliar	Escherichia coli	Meropenem
Paciente 6	Peritonitis	Flora mixta	Piperacilina-tazobactam
Paciente 7	Peritonitis	Negativa	Piperacilina-tazobactam
Paciente 8	Urinario	Escherichia coli	Meropenem
Paciente 9	Peritonitis	Flora mixta	Piperacilina-tazobactam

Tabla 2. Origen de infección, microbiología y tratamiento antibiótico empírico inicial.

La evolución de los parámetros respiratorios, hemodinámicos y renales de ambos de grupos de pacientes, en los primeros 5 días, se muestra en la Tabla 3. El valor de urea, creatinina y dosis de noradrenalina desciende significativamente respecto al basal pero sin cambios significativos entre ambos grupos. No se apreciaron cambios en el score SOFA entre el día 1 y día 5, entre ambos grupos.

Pacientes en grupo hemoperfusión/ grupo control	Día 1 (pretratamiento) (n = 18) 9 / 9	Día 2 (posttratamiento) (n=16) 9 / 7	Día 3 (n = 15) 9 / 6	Día 4 (n = 15) 9 / 6	Día 5 (n = 15) 9 / 6
Datos respiratorios, media (SD)					
Ratio PaO2/FiO2					
1-. Grupo hemoperfusión.	260 (75)	260 (110)	242 (92)	222 (61)	251 (78)
2-. Grupo control.	209 (117)	218 (114)	247 (45)	215 (37)	185 (54)
HC03 (mmHg)					
1-. Grupo hemoperfusión.	17.4 (2.8)	22 (3)	25.4 (4.8)	28.6 (2.7)	28.6 (1.6)
2-. Grupo control.	16 (4.7)	24 (4)	26.7 (3.6)	28.6 (2.7)	29.7 (0.5)
pH					
1-. Grupo hemoperfusión.	7.3 (0.05)	7.4 (0.08)	7.4 (0.08)	7.5 (0.04)	7.5 (0.05)
2-. Grupo control.	7.2 (0.1) (*)	7.3 (0.12)	7.4 (0.04)	7.4 (0.04)	7.4 (0.06)
Datos hemodinámicos, media (SD)					
PAM (mmHg)					
1-. Grupo hemoperfusión.	74.7 (8.4)	76.6 (14)	78.5 (11.2)	80.2 (15)	78.3 (11.7)
2-. Grupo control.	78.8 (13.4)	83.3 (15)	90.3 (9.5)	87.8 (14.4)	78.7 (10)
Noradrenalina (µg/kg/min)					
1-. Grupo hemoperfusión.	0.8 (0.5)	0.7 (0.7)	0.5 (0.6)	0.3 (0.7)	0.4 (0.8)
2-. Grupo control.	1.3 (0.7)	1.1 (1.2)	0.3 (0.6)	0.2 (0.4)	0.2 (0.3)
Dobutamina (µg/kg/min)					
1-. Grupo hemoperfusión.	1.5 (4.6)	3.2 (5.4)	3.1 (4.6)	2 (4.5)	2.1 (4.5)
2-. Grupo control.	0.5 (1.6)	- (*)	1.6 (4)	1.6 (4)	0.8 (2.0)
Saturación venosa central oxígeno					
1-. Grupo hemoperfusión.	72 (6.5)	62 (12)	61,4 (5.5)	63.5 (8.6)	64.1 (15)
2-. Grupo control.	66 (8)	61 (8.6)	65.2 (7.7)	57.3 (9.9)	58.4 (5.3)
Índice cardíaco (L/min/m2),					
1-. Grupo hemoperfusión.	3.3 (0.76)	2.6 (0.6)	3.2 (0.9)	3.1 (0.9)	3.8 (1.2)
2-. Grupo control.	3.3 (1.18)	2.5 (0.6)	2.6 (0.7)	2.7 (0.8)	2.5 (0.5)
ISVR (dynes/cm⁻⁵/m2)					
1-. Grupo hemoperfusión.	1113.6 (430)	1468.8 (751)	1115.4 (420)	1097 (522)	1261 (699)
2-. Grupo control.	1689.9 (881)	2745.5 (1719)	2528.5(585)(*)	2427(483)(*)	2600 (400)
EVLWi (ml/kg)					
1-. Grupo hemoperfusión.	7.5 (3)	6.9 (2.7)	6.3 (1.8)	7 (2.7)	7.5 (4)
2-. Grupo control.	7.7 (3.5)	6.3 (1.8)	6.1 (1.7)	5.7 (1.9)	-
PVPi					
1-. Grupo hemoperfusión.	2.1 (0.6)	1.8 (0.7)	1.8 (0.57)	1.9 (0.7)	1.75 (0.75)
2-. Grupo control.	1.6 (0.1)	1.6 (0.2)	1.7 (0.3)	1.3 (0.2)	-
VTDi					
1-. Grupo hemoperfusión.	950 (380)	965 (324)	872 (277)	832 (196)	978 (408)
2-. Grupo control.	1000 (392)	761 (348)	1107 (532)	809 (99)	-
Datos renales, media (SD)					
Creatinina (mg/dl)					
1-. Grupo hemoperfusión.	3.8 (2)	2.6 (1.2)	1.9 (0.9)	1.6 (0.6)	1.8 (0.8)
2-. Grupo control.	2.9 (1.3)	1.8 (1.2)	1.5 (0.9)	1.5 (1)	1.5 (0.9)
Urea (mg/dl)					
1-. Grupo hemoperfusión.	119 (36)	84 (33)	67.5 (28)	67 (28)	79 (37)
2-. Grupo control.	106 (38)	62 (19)	62 (19)	66 (30)	82 (41)

Tabla 3. Resultados clínicos. PAM presión arterial media, ISVR resistencias vasculares sistémicas indexadas, EVLWi índice agua extravascular pulmonar, PVPi índice permeabilidad pulmonar vascular, GEDVi índice volumen global telediastólico. * $p < 0.05$

La tabla 4 muestra la evolución de los parámetros biológicos en ambos grupos, en los primeros 5 días. El valor de lactato, proteína C reactiva, procalcitonina, NGAL y SuPAR descendió significativamente respecto al basal, pero sin diferencias comparando ambos grupos. Las interleuquinas pro- y anti- inflamatorias analizadas descendieron gradualmente durante los días pero sin cambios significativos entre ambos grupos.

Pacientes en grupo hemoperfusión/ grupo control	Día 1 (pretratamiento) (n = 18) 9 / 9	Día 2 (posttratamiento) (n=16) 9 / 7	Día 3 (n = 15) 9 / 6	Día 4 (n = 15) 9 / 6	Día 5 (n = 15) 9 / 6
Lactato (mg/dl), media(SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	56.7 (33)	41.3 (32.7)	35.2 (34)	26.6 (10.4)	21.3 (14.2)
2-. Grupo control.	56.4 (26.7)	37.7 (26.3)	19.8 (7.5)	17 (3.8)	17 (3.8)
PCR (mg/dl)(SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	33.5 (10.7)	30.4 (14.9)	27.6 (19.5)	16.8 (9.7)	14.1 (7.8)
2-. Grupo control.	24.6 (10.3)	24.1 (10.3)	12.9 (5)	8.2 (5.7)	7.4 (9.3)
PCT (ng/ml)(SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	83 (92)	43 (59)	33.2 (45.8)	19.9 (27.2)	17.7 (23)
2-. Grupo control.	71 (67)	40 (24)	27.9 (21.2)	12.7 (12.4)	6.1 (5.4)
Adren(nmol/l)(SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	17.8 (4.8)	10.9 (3.7)	7.2 (2.4)	5.6 (2.1)	6.4 (1.8)
2-. Grupo control.	17.7 (5.8)	12.3 (3.3)	6.7 (1.8)	4.1 (2)	4.8 (3.6)
IL-6 (ng/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	1115 (777)	387 (548)	317 (400)	94.5 (120.7)	367.8 (577)
2-. Grupo control.	8302 (6830)(*)	3698 (6285)	634 (1292)	9.8 (4.3)	19.2 (14.2)
IL-8 (pg/ml)(SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	566.8 (291)	271 (278)	144 (88)	141 (118)	150 (126)
2-. Grupo control.	2766 (3684)	1412 (3090)	781 (1254)	29.4 (8.6)	40.6 (57)
IL-10 (pg/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	427.1 (339)	178.5 (122)	283.8 (287)	162.7 (164)	131.7 (198)
2-. Grupo control.	3411 (8650)	335 (361)	231 (323)	54.4 (47.4)	77 (95)
IL-1β (pg/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	4.7 (1.8)	3.7 (0.93)	3.6 (0.6)	3.4 (0.4)	5.3 (3)
2-. Grupo control.	35.1 (90)	2.1 (1.5)	89 (195)	2.4 (1.5)	1.8 (1.5)
TNFα (pg/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	177.2 (111)	56.8 (26.7)	78.2 (108)	47.7 (36.5)	49.1 (51)
2-. Grupo control.	386 (493)	76.6 (72.8)	170 (355)	28.7 (20.7)	27.4 (8)
SuPAR (ng/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	23.1 (9.8)	24.5 (12)	24.9 (17.5)	21.8 (13.3)	16.1 (6.8)
2-. Grupo control.	34.2 (21.2)	24.8 (9.4)	23.8 (15.3)	18.2 (11.5)	15.3 (5.4)
NGAL (ng/ml) (SD)					
1-. Grupo hemoperfusión.	2331 (1028)	1725.2 (645)	1261 (382)	987 (346)	749 (197)
2-. Grupo control.	2264 (1444)	1284 (1037)	783 (671)	574 (593)	600 (674)

Tabla 4. Resultados biológicos. PCR proteína C reactiva, PCT procalcitonina, Adren adrenomedulina. * $p < 0.05$

En la figura 1 se muestra la evolución de la actividad de endotoxina plasmática en los dos grupos desde el día 1 al 5. A nivel basal, ambos grupos presentaban valor elevado y similar de EAA. A día 3, la EAA disminuyó significativamente en ambos grupos respecto al basal, pero a día 5, el descenso fue significativamente mayor en el grupo tratado con hemoperfusión.

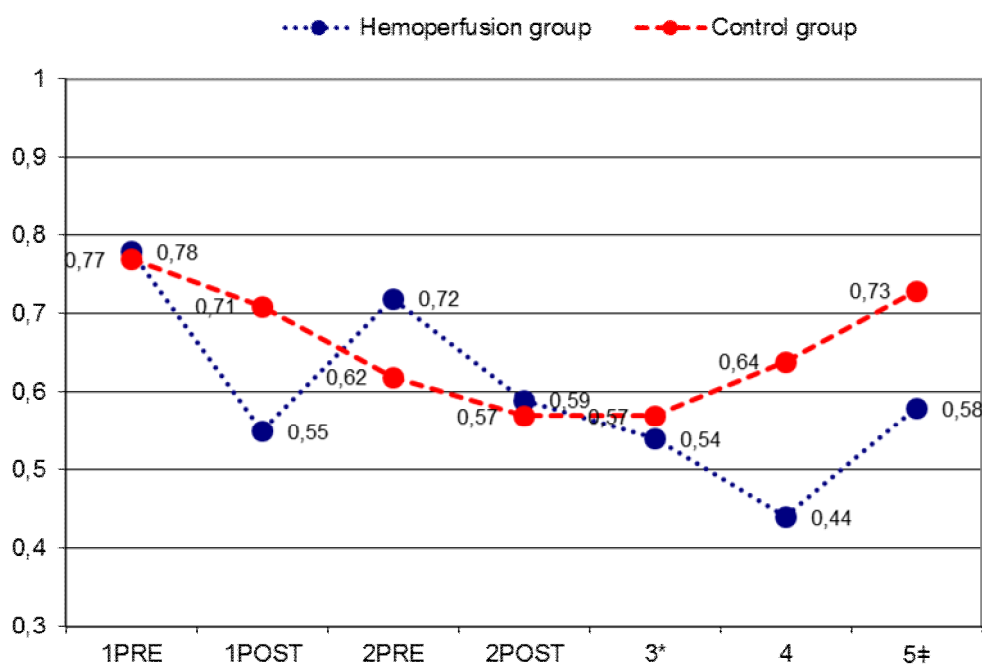


Figura.

* p 0.02 en grupo hemoperfusión, p 0,05 en grupo control a día 3

‡ p 0.03 en grupo hemoperfusión a día 5

D. DISCUSIÓN.

Este estudio prospectivo analizó el efecto clínico y biológico de la hemoperfusión con polimixina añadido a la TDEC en una población homogénea de pacientes con shock séptico endotóxico y fallo multiorgánico monitorizados hemodinámicamente de forma invasiva. Nosotros encontramos que la hemoperfusión con polimixina B descendió los niveles de actividad de endotoxina en plasma pero que ello no provocó una mejoría de los parámetros a nivel clínico o biológico.

Diversos estudios (la mayoría realizados en Japón) han mostrado que la hemoperfusión con polimixina B disminuye los niveles de endotoxina. (42-44, 47, 62, 81)

Dos grandes estudios randomizados, el EUPHAS (48) y el ABDOMIX (49), estudiaron el efecto de la polimixina B sobre pacientes críticos, pero en dichos estudios no se analizaron los niveles de endotoxina plasmática. El estudio EUPHAS finalizó con 64 pacientes incluidos por rama debido a que un análisis interino del estudio mostró gran beneficio en la rama de pacientes tratados y ello obligó a detener el estudio. El ABDOMIX, estudio francés con 243 pacientes por grupo, fue el primer estudio randomizado con resultados negativos. En nuestro estudio, en el que si se analizaron los niveles de endotoxina plasmática y de hecho fueron uno de los criterios de inclusión en el estudio de los pacientes ($EAA > 0.6$), encontramos que los pacientes que recibieron hemoperfusión con polimixina B presentaron un descenso significativo a día 5 respecto a aquellos que no lo habían recibido.

A diferencia de otros estudios, nosotros no hemos podido demostrar una mejora en el fallo de órganos, mortalidad o descenso de biomarcadores en los pacientes que recibieron hemoperfusión comparados con el grupo control. Diversos estudios observacionales han mostrado beneficios del tratamiento con hemoperfusión, incluyendo mejoría a nivel respiratorio, hemodinámico, así como aumento de supervivencia. A diferencia del estudio de Vincent (46), donde se observó una mejoría de la función cardíaca y renal, nosotros no encontramos diferencias en la mejora de los fallos de órganos entre ambos grupos.

En una revisión sistemática, Cruz et al (47) concluyó que el tratamiento con hemoperfusión se asoció con un aumento de la presión arterial media, descenso de las drogas vasoactivas, aumento de la ratio PaO_2/FiO_2 y descenso de la mortalidad. Por el contrario, el estudio ABDOMIX (49) y el estudio de Iwagami (82) no encontraron ningún efecto beneficio del tratamiento con polimixina B. Una de las limitaciones del estudio ABDOMIX es la baja severidad de los pacientes incluidos.

El estudio EUPHRATES (50), estudio multicéntrico, randomizado, control placebo, realizado en 50 UCIs de Estados Unidos y Canadá, randomizó 450 pacientes con shock séptico y $EAA > 0.6$ a realizar o no, tratamiento con hemoperfusión con polimixina B (2 sesiones, 2 días consecutivos). De dichos pacientes se seleccionaron aquellos con una mayor gravedad y probabilidad de fallecer (score MODS >9), 146 en

el grupo tratados con polimixina vs 148 en el grupo control. Este estudio no mostró reducción de la mortalidad a día 28 en el grupo tratado (objetivo inicial).

Posteriormente un estudio post hoc del EUPHRATES, analizó la mortalidad entre ambos grupos, de aquellos pacientes con EAA entre 0.6 y 0.9, excluyendo a aquellos pacientes con valor de EAA > 0.9. Se analizaron 244 pacientes (115 tratados vs 129 controles) encontrando una significativa reducción en la mortalidad absoluta (26,1% en el grupo tratado vs 36,8% en el grupo control) y una reducción de la mortalidad relativa de un 30%. Romaschin et al (52) sugiere que el actual filtro de polimixina B probablemente sea ineficaz en pacientes con EAA > 0.9 por sobresaturación del filtro aunque algunos autores critican los resultados del análisis post hoc dado que no son los objetivos inicialmente pautados al hacer el estudio y además el descenso de la EAA en ambos grupos es similar poniendo en duda el claro efecto del tratamiento con hemoperfusión. (53)

En nuestro estudio, todos los pacientes incluidos presentaron valores de EAA entre 0.6 y 0.9.

Tras la publicación de estos estudios, se han publicado dos revisiones sistemáticas. En el primero, Chang et al (83) mostró que el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B redujo la mortalidad en pacientes seleccionados con intermedio y alto riesgo de enfermedad grave. En el segundo, Fujii et al (84) concluye que el tratamiento no disminuye la mortalidad o el número de fallo de órganos por lo que no debería ser utilizado de forma rutinaria.

Nuestro estudio seleccionó pacientes con unos criterios de inclusión muy estrictos; shock séptico de probable origen por Gram negativos (foco abdominal, biliar o urinario), valor de EAA elevado y fallo multiorgánico, que además recibieron un tratamiento global homogéneo así como TDEC. La mortalidad en nuestro estudio (38,9%) es similar a las publicadas por otros autores para estudios similares e incluso muy similar a nuestro estudio presentado previamente. Los análisis microbiológicos confirman que la infección fue predominantemente por gérmenes Gram negativos. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico apropiado con antibióticos de amplio espectro así como control del foco precoz.

El procedimiento para aplicar el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B fue homogéneo en los pacientes y no se registró ningún efecto adverso del mismo.

Probablemente la ausencia de resultados positivos en nuestro estudio haya sido debida principalmente al tamaño muestral aunque también creemos que el tratamiento concomitante con la TDEC puede haber emmascarado el efecto de la hemoperfusión con polimixina B.

Una revisión sistemática de 41 artículos analizando el efecto de la eliminación de citoquinas con técnicas extracorpóreas mostró que la hemofiltración era peor que el uso de otras técnicas como la hemofiltración con filtro de alto punto de corte (poros grandes) (85)

Aunque la técnica usada en nuestro estudio fue la hemofiltración estándar, encontramos un significativo descenso de las citoquinas en ambos grupos, probablemente derivado del efecto global del tratamiento administrado. En 2009, Payen et al (32) analizó múltiples citoquinas en pacientes con shock séptico randomizados a recibir TDEC precoz o no y no obtuvo diferencias entre ambos grupos. En los pacientes del estudio ABDOMIX, en los cuales, también se analizaron citoquinas, tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos (86). Por lo tanto, parece probable que el descenso de los niveles de citoquinas objetivados en nuestro estudio fueron debido al efecto global del tratamiento que no únicamente por la TDEC.

A pesar del elevado uso de las TDEC en los pacientes con shock séptico, cuál es la mejor modalidad, dosis o tiempo de inicio, son cuestiones por determinar. En nuestro estudio, en el que el 72% de los pacientes presentaban un score RIFLE Failure al inicio de la terapia, la hemofiltración se administró con una dosis de 35 ml/kg/h y se inició antes de las primeras 24 h de inicio del shock séptico. Recientemente, los estudios ELAIN (36) y AKIKI (35) mostraron diferencias en la supervivencia de los paciente en relación al inicio precoz o tardío de la TDEC. Los estudios en los que se analizaron dosis elevadas de diálisis (>50 ml/kg/h) en pacientes sépticos no demostraron ningún beneficio sobre la mortalidad del paciente (29)(32)(31) y por ello las KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines) (33) recomiendan en la actualidad prescribir una dosis de efluente de 30-35 ml/kg/h para conseguir una dosis final de 20-25 ml/kg.

Dado el complejo manejo de los pacientes sépticos es difícil discernir el efecto específico de las TDEC sobre ellos.

Hasta nuestro conocimiento, no se habían realizado estudios en los que se comparara de forma prospectiva pacientes con TDEC y tratamiento con hemoperfusión versus pacientes con TDEC únicamente. La TDEC puede influenciar los efectos de la polimixina B, dificultando haber encontrado diferencias significativas entre ambos grupos. Además, la reducción en la mortalidad conseguida en los últimos años debido a la implementación del manejo global de los pacientes sépticos también puede estar relacionada con la ausencia de resultados a la hora de analizar específicos tratamientos.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta importantes limitaciones. Los pacientes no han sido randomizados a un grupo u otro. De todas maneras, para minimizar los sesgos de selección, incluimos los pacientes, que cumplieran los estrictos criterios de inclusión, de forma consecutiva y recibieron tratamiento homogéneo según el protocolo establecido. De hecho las características basales y demográficas de ambos grupos son muy similares.

Otra limitación es que los pacientes seleccionados tenían que presentar criterios de TDEC y esto pueda haber retrasado el inicio de la hemoperfusión con polimixina B. El realizar únicamente hemoperfusión con polimixina, sin hemofiltración, podría haber permitido iniciar precozmente la terapia, como en el estudio EUPHRATES, en el que la media de tiempo de inicio de la hemoperfusión fue 4 h. Sin embargo, cuando nuestro estudio fue diseñado, nuestro Comité de Ética consideró que la evidencia científica para realizar el tratamiento solo era insuficiente. De todas maneras, nuestro criterio de inclusión para inicio de la TDEC fue score Injury o Failure y el 88% de los pacientes iniciaron la TDEC antes de las 24 h de ingreso en la UCI, que es muy parecido al tiempo de inclusión del estudio EUPHAS.

Finalmente, la muerte precoz de tres pacientes en el grupo control provocando valores “missing” pueden afectar de forma negativa a nuestros resultados (mortalidad, días de ventilación mecánica o de TDEC, valores de endotoxina y citoquinas).

La mayoría de estudios publicados referentes al tratamiento con polimixina B, no analizaron los niveles de endotoxina y si lo hicieron no tenían grupo control para comparar. En nuestro estudio, analizamos la endotoxemia mediante actividad de

endotoxina plasmática (EAA) en ambos grupos, técnica que no registra el valor absoluto de endotoxina en plasma.

De forma clara, se objetiva que los niveles de endotoxina descienden más rápidamente en los pacientes que recibieron hemoperfusión con polimixina B que en aquellos que recibieron únicamente TDEC. Dado que el filtro utilizado para realizar la TDEC fue el AN69, con escasa capacidad adsorptiva, podemos inferir que el descenso de endotoxina en el grupo hemoperfusión fue consecuencia del cartucho de polimixina. Por otro lado, aunque el grupo hemoperfusión presenta un valor de EAA más bajo que el grupo control a día 3, los dos valores son muy similares. Estos hallazgos son muy similares a los del estudio EUPHRATES, probablemente debido a que la EAA es un inadecuado reflejo del valor de endotoxina real.

Nuestros resultados sugieren que se precisan más estudios para aclarar la eficacia de la hemoperfusión con polimixina B, especialmente en pacientes con niveles de endotoxina elevados y fallo multiorgánico y conocer mejor los mecanismos de acción de dicho tratamiento (activación polimorfonucleares, macrófagos, glicocáliz, lesión endotelial,...)

E. CONCLUSIONES.

La hemoperfusión con polimixina B desciende los niveles de endotoxina, sin embargo esto no se asoció con una mejora de los parámetros a nivel clínico o biológico. Se debe promover la realización de nuevos estudios con muestras mayores y específicas de pacientes para determinar la eficacia de la hemoperfusión con polimixina B.

6. DISCUSIÓN GLOBAL.

Este trabajo de tesis es el resultado de años de interés y de investigación en el paciente séptico con AKI que precisa TDEC. Este campo ha suscitado un gran interés y numerosos estudios en los últimos años, a pesar de ello, aún es difícil precisar hasta qué punto son importantes las TDEC en el paciente crítico séptico.

Existen numerosos puntos respecto a estas terapias que aún no están bien definidos. Si bien en los últimos años, se ha realizado una correcta determinación tanto de la dosis como del tiempo de inicio de la terapia, aún queda por especificar cual es la modalidad depurativa más apropiada a realizar (convección, difusión, adsorción) y cual es el papel de las otras técnicas depurativas también llamadas “técnicas de purificación sanguínea”.

El presente trabajo de tesis aporta más conocimiento en cuanto al impacto general de las TDEC en el paciente crítico séptico, tanto a nivel de mortalidad como de recuperación de función renal y además focaliza de forma específica en una de las terapias de purificación sanguínea más estudiada hasta ahora, como es la hemoperfusión con polimixina B. Para ello, se han realizado dentro del mismo trabajo dos estudios que responden a los objetivos marcados inicialmente. El primero es un estudio observacional prospectivo que analiza la evolución de pacientes críticos con AKI y que han precisado TDEC mientras que el segundo estudio es un trabajo de intervención en el que de forma específica se ha determinado el efecto a nivel clínico, analítico y biológico de la terapia con hemoperfusión con polimixina B.

Estudio observacional

Este estudio realizado entre el año 2000-2009 y de 10 años de duración incluyó 304 pacientes críticos que presentaron AKI y precisaron TDEC. En el 61% de los pacientes el motivo de AKI fue un shock séptico. Derivado de esto ya podemos concluir, que la incidencia de AKI en el paciente séptico es elevada y que un gran número de pacientes precisarán TDEC.

Este trabajo prospectivo y observacional nos aporta más información en cuanto a las patologías de base de los pacientes. En los últimos años ingresamos y tratamos pacientes más añosos, con más comorbilidad y que el motivo de su AKI era de origen comunitario y no hospitalario (motivo más frecuente previamente).

A pesar de ello nuestro estudio muestra un descenso de la mortalidad de un 61,9% a un 45,5% ($p=0,003$) a lo largo de los diez años de inclusión de pacientes. Este hallazgo es esperanzador dada la gravedad y elevada mortalidad de dichos pacientes.

En el estudio mostramos las diferentes técnicas de soporte renal administradas (difusión, convección, mezcla de ambas,...), las cuales han ido cambiando a lo largo del periodo en función de la evidencia científica publicada (principalmente un aumento de la terapia convectiva y con flujos más elevados).

Probablemente el descenso de la mortalidad no viene relacionado con la técnica depurativa aplicada en cada periodo en sí, sino con la suma de todas las medidas terapéuticas realizadas al paciente séptico desde el ingreso en UCI.

Si bien es cierto, que un paciente con fracaso renal agudo con necesidad emergente de TDEC fallecerá si no se le aplica dicha terapia, es difícil discernir qué papel tiene la técnica de soporte renal utilizada en un paciente con AKI que no precisa de forma emergente la TDEC. Como muestra nuestro estudio, los pacientes presentaron un descenso de la mortalidad coincidiendo con la implementación de los paquetes de diagnóstico y tratamiento de la SSC en la unidad (9-12), lo cual nos hace pensar que el gran impacto en el descenso de la mortalidad de dichos pacientes es de origen multifactorial (detección más precoz, antibiótico, manejo del foco, resucitación hemodinámica, técnicas de soporte renal,...) y no es causada únicamente por un único factor.

El diseño de nuestro estudio es observacional y ello es una limitación a la hora de realizar conclusiones con los resultados obtenidos. En lo que refiere a mortalidad una variable asociada de forma independiente con mayor supervivencia fue recibir únicamente técnica intermitente, aunque como comentaba previamente esto es una limitación por el diseño de estudio realizado y no podemos inferir que los pacientes que recibieron técnica continua fallecieron más que los de técnica intermitente, por el hecho de haber recibido dicha técnica. Dado que por protocolo en nuestra Unidad la técnica intermitente se administra en paciente clínicamente estable, era obvio pensar que dichos pacientes presentarían menor mortalidad que aquellos que recibieron técnica continua (inestables hemodinámicamente).

Por otro lado, y no menos importante, demostramos con este estudio, que aquellos pacientes que previamente ya tenían una alteración de la función renal previa se recuperan peor de un nuevo episodio de lesión renal aguda. Esto hace hincapié en la importancia de

la prevención del AKI realizando una detección y estratificación precoz de los pacientes al puedan beneficiarse de una terapia preventiva para desarrollar AKI (optimización volemia y la tensión arterial y/o gasto cardíaco, retirada nefrotóxicos,...).

Estudio de intervención

Tras el primer estudio realizado y descrito previamente nos centramos de forma específica en una de las terapias de purificación sanguínea (terapia dirigida expresamente a mejorar la sepsis) más específica, como es la hemoperfusión con polimixina B (Toraymyxin®).

Para ello diseñamos un estudio de intervención comparando dos cohortes de pacientes sépticos con AKI y necesidad de TDEC, realizando en una de las cohortes además, terapia con hemoperfusión con polimixina B. Los pacientes del estudio cumplieron unos criterios de inclusión muy estrictos en cuanto al diagnóstico (shock séptico), origen de la sepsis (abdominal, biliar o urinario), nivel de endotoxina en plasma (EAA > 0.6 EU/ml) y inicio precoz (< 12 h inicio sepsis). Así mismo el manejo también fue muy homogéneo en ambos grupos, todos los pacientes fueron monitorizados mediante sistemas invasivos de monitorización hemodinámica y todos recibieron TDEC con HFVVC mediante monitor Prismaflex®. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio recibió además hemoperfusión con polimixina B al colocar en línea, dentro del mismo set de HFVVC, un filtro de Toraymyxin®.

Para realizar dicho análisis se incluyeron múltiples variables; clínicas, analíticas y biológicas (diferentes biomarcadores de inflamación sistémica).

De esta manera, al comparar ambos grupos (tratados con hemoperfusión versus no) hemos podido discernir cómo afecta dicho tratamiento a nivel global.

Se han incluidos 18 pacientes en este trabajo, 9 pacientes fueron tratados con Toraymyxin® (18 tratamientos, 2 tratamientos por paciente) y 9 que no fueron tratados con dicha terapia. La mortalidad global del estudio fue de un 38,9%, similar y concordante con la mortalidad publicada en nuestro primer estudio y en otros publicados previamente. No recogimos ninguna complicación del tratamiento con hemoperfusión.

Tal y como se aprecia en los resultados del estudio, el tratamiento con polimixina B provocó un descenso mayor de la endotoxina plasmática pero esto no comportó una

diferencia significativa en cuanto a mejoría clínica (aumento tensión arterial, aumento cociente PaO_2/FiO_2 ,...), analítico ni a nivel de biomarcadores.

A diferencia de los estudios positivos publicados respecto a esta terapia, en nuestro caso, dicha terapia se ha aplicado conjuntamente con la HFVVC y esto creemos que dispersa el resultado positivo esperado de la terapia con polimixina B dado que estamos realizando diversas técnicas depurativas a la vez (convección y adsorción). Además el número bajo de pacientes incluidos en este estudio limita claramente la obtención de conclusiones.

Con los dos estudios presentados se objetiva que el paciente séptico es un paciente altamente complejo y que presenta una gran variabilidad en cuanto a origen de la sepsis, el manejo multidisciplinar del mismo y su pronóstico. Hasta el momento ha sido imposible demostrar una técnica de soporte renal +/- purificación sanguínea que comporte un aumento en la supervivencia de los pacientes sépticos y probablemente esto sea cada vez más difícil dada que la mortalidad en los últimos años ha descendido de forma considerable gracias al trabajo conjunto de diversas sociedades y de la implementación de los paquetes de diagnóstico y tratamiento conjunto de estos pacientes (SSC). Además es básico realizar estudios con pacientes homogéneos o subgrupos de pacientes para poder determinar qué pacientes se pueden beneficiar de una técnica y cuales no, dado que cada vez cobra más interés realizar terapias más individualizadas al paciente y no de forma global.

Es nuestro deber seguir investigando en este campo, aunque la mortalidad ha disminuido, sigue siendo elevada y debemos seguir analizando y administrando terapias que fisiológicamente tienen sentido común, pero hay que acabar de definir cual es la mejor terapia para cada paciente de forma individual según sus características y evolución dentro del proceso de la sepsis.

7. CONCLUSIONES GENERALES.

Dados los resultados obtenidos en los estudios previamente presentados, las principales conclusiones obtenidas de la presente tesis doctoral son:

- A. Los pacientes críticos con sepsis tienen una elevada incidencia de AKI y de necesidad de TDEC.

- B. La evolución en los últimos años, ha implicado una mejora en la supervivencia de los pacientes críticos sépticos que precisaron TDEC durante el ingreso en UCI, con un descenso de la mortalidad, a pesar de ello, la mortalidad sigue siendo elevada.

- C. El tratamiento con hemoperfusión con polimixina B no provocó ningún efecto adverso y disminuyó los niveles de endotoxina, pero este descenso no se asoció con una mejora de los fallos de órganos, biomarcadores analizados o con un descenso de mortalidad.

- D. Las diferentes técnicas de “purificación sanguínea” descritas hasta el momento, no deben ser utilizadas de forma rutinaria en todos los pacientes, dada la escasez de evidencia científica publicada, pero deben ser contempladas como tratamientos de rescate en situación de extrema gravedad.

8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

Las futuras nuevas vías de trabajo que se podrían llevar a cabo son:

- a. Analizar el impacto biológico de las diferentes TDEC sobre el paciente crítico séptico.
- b. Determinar qué técnica dialítica es la más apropiada a realizar a un paciente en función de sus antecedentes y estado actual. Una óptima selección basada en la gravedad de la enfermedad y el grado de fallos de órganos es esencial así como la determinación de endotoxina, citoquinas y/o otros biomarcadores.
- c. Determinar la eficacia de la hemoperfusión con polimixina B, realizando estudios con filtros de mayor tamaño que puedan adsorber mayor cantidad de endotoxina plasmática, seleccionando pacientes más específicos ($EAA > 0.9$), mayor tiempo de terapia y asegurando que la técnica se administre de forma precoz.
- d. Analizar la eficacia con estudios randomizados de otras técnicas de purificación sanguínea (filtros de alto corte, oXiris®, Cytosorb®, plasmaféresis,...)
- e. Evaluar el impacto sobre el AKI y la necesidad de TDEC de los pacientes de alto riesgo que reciben prevención activa, determinada por biomarcadores específicos (por ejemplo: Nephrocheck®)

9. **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Mayr FB, Yende S, Angus DC. *Epidemiology_2014_Mayr*. 2014;5(1):4–11.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman S V, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul;168(1):77–84.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
7. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):108–21.
8. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–9.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.

10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296–327.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858–73.
13. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* 2011;140(5):1223–31.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
15. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med.* 2003;9(5):517–24.
16. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36–44.
17. Kumar A. *Viru-5-80.* 2014;5(1):80–97.
18. Foster DM, Harris DM, Paice J, Walker PM, Romaschin AD, Ribeiro MB, et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods.* 2002;212(2):169–85.
19. Romaschin A, Marshall JC, Derzko A, Smith T, Vincent J, Abraham E, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study. *J Infect Dis.* 2004;190(3):527–34.
20. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc.* 2005;294(7):813–8.

21. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1379–88.
22. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. Work Group Membership. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):S7–S7.
23. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816–28.
24. Ince C, Hotchkiss J, Pickkers P, De Backer D, Kellum JA, Payen D, et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*. 2013;41(1):3–11.
25. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr*. 1977 15;55(22):1121–2.
26. Tolwani A. Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. 2014;
27. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2000 1;356(9223):26–30.
28. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 22;361(17):1627–38.
29. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008 3;359(1):7–20.
30. Maynar-Moliner J, Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Herrera-Gutierrez M. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008 30;359(18):1960; author reply 1961-2.
31. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1535–46.

32. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37(3):803–10.
33. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron - Clin Pract.* 2012;120(4):179–84.
34. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):816–28.
35. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016 14;375(2):122–33.
36. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 315(20):2190–9.
37. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten M Lou, Bonello M, Bordonni V, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27(9):792–801.
38. T. R, J.A. K. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: A blood purification therapy. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1377–87.
39. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, Van Gorp V, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS-a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: A systematic structured review. *ASAIO J.* 2013;59(2):99–106.
40. Park JT, Kee YK, Oh HJ, Han SH, Kang SW, Yoo TH, et al. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):599–608.
41. Molnar AO, Sikora L, Joannes-Boyau O, Bagshaw SM, Clark E, Honoré PM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R7.

42. Aoki H, Kodama M, Tani T, Hanasawa K. Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg*. 1994 ;167(4):412–7.
43. Ronco C, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, Bellomo R, De Nitti C, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S148-55.
44. Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher*. 1998;2(1):3–12.
45. Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, et al. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO J*. 2008;54(1):129–32.
46. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005;23(5):400–5.
47. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2007;11(2):R47.
48. Cruz DN, Bobbio Pallavicini FM, Antonelli M, Giunta F, Donati A, Volta G, et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. *Jama*. 2009;301(23):2445.
49. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–84.
50. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level. The EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320.

51. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2205–12.
52. Romaschin AD, Obiezu-Forster C V., Shoji H, Klein DJ. Novel Insights into the Direct Removal of Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion. *Blood Purif.* 2017;44(3):193–7.
53. Pickkers P, Russell JA. Treatment with a polymyxin B filter to capture endotoxin in sepsis patients: is there a signal for therapeutic efficacy? *Intensive Care Med.* 2019;45(2):282–3.
54. Payen D. Haemoperfusion with polymyxin B membrane: Recent results for an old debate! *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(1):3–4.
55. Kulabukhov V V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Aug;52(7):1024–5.
56. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009;28(3):227–33.
57. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series. *Blood Purif.* 2011;32(4):303–9.
58. Lipcsey M, Tenhunen J, Sjölin J, Frithiof R, Bendel S, Flaatten H, et al. Abdominal Septic Shock - Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) - endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):587.
59. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):801–5.

60. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187015.
61. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J*. 2013;19.
62. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1–12.
63. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif*. 2019;47(suppl 3):1–5.
64. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purif*. 2019;47(suppl 3):1–7.
65. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6.
66. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019;47(suppl 3):1–14.
67. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018;22(1):1–16.
68. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2014 8;4(1):e003536.
69. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 20;18(6):699.

70. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med intensiva*. 2017 41(3):174–87.
71. Morgera S, Rocktäschel J, Haase M, Lehmann C, von Heymann C, Ziemer S, et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1989–95.
72. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2099–104.
73. Atan R, Peck L, Prowle J, Licari E, Eastwood GM, Storr M, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of High Cutoff Versus Standard Hemofiltration in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2018 Oct;46(10):e988–94.
74. Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, Korsak J, Niemczyk S. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study. *Med Sci Monit*. 2016 13;22:4338–44.
75. Villa G, Chelazzi C, Morettini E, Zamidei L, Valente S, Caldini AL, et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172039.
76. Chelazzi C, Villa G, D’Alfonso MG, Mancinelli P, Consales G, Berardi M, et al. Hemodialysis with High Cut-Off Hemodialyzers in Patients with Multi-Drug Resistant Gram-Negative Sepsis and Acute Kidney Injury: A Retrospective, Case-Control Study. *Blood Purif*. 2016;42(3):186–93.
77. Honoré PM, Bels D, Spapen HD. An update on membranes and cartridges for extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24.
78. Morgera S, Schneider M, Neumayer HH. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S193-7.

79. Bellomo R, Honoré PM, Matson J, Ronco C, Winchester J. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs*. 2005;28(5):450–8.
80. Chou Y-H, Huang T-M, Wu V-C, Wang C-Y, Shiao C-C, Lai C-F, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care*. 2011;15(3):R134.
81. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial*. 2003 Feb;7(1):108–14.
82. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1187–93.
83. Chang T, Tu YK, Lee CT, Chao A, Huang CH, Wang MJ, et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45(8):e858–64.
84. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Furukawa TA, Featherstone R, Doi K, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):167–78.
85. Atan R, Crosbie DCA, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Ren Fail*. 2013;35(8):1061–70.
86. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by polymyxin-B hemoperfusion of inflammatory response related to severe peritonitis. *Shock*. 2017;47(1):93–9.

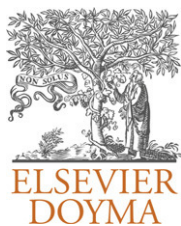
10. ANEXOS.

Principales publicaciones de la doctoranda relacionadas con la tesis doctoral:

- 1- Navas A, Ferrer R, Martínez M, Martínez ML, De Haro C y Artigas A. Terapia de reemplazo renal en paciente crítico: cambios evolutivos del tratamiento en los últimos años. Med Intensiva. 2012;36(8):540-547.
- 2- Navas A, Ferrer R, Martínez ML, Gomà G, Gili G, Masip J, Suárez D, Artigas A. Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case-control study. Ann Intensive Care. 2018;8(1):121.
- 3- Daga D, Fonseca F, González de Molina F, Úbeda-Iglesias A, Navas A, Jannone R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva. 2017;41(3):174-187.
- 4- Honoré PM, De Bels D, Redant S, Spapen HD. Eliminating endotoxin by polymyxin B hemoperfusion and/or continuous renal replacement therapy: should the focus be on timing, dosing, and type of renal deuration? Ann Intensive Care. 2019 Mar 8;9(1):35. (Editorial realizado a la segunda publicación de la doctoranda)

Otras publicaciones de la doctoranda relacionadas con la tesis doctoral:

- 1- Aguirre-Bermeo H, Tomasa T, Navas A, Xirgu J, Catalán-Ibars RM, Morillas J, Cuartero M, Manciño JM, Roglán A. Utilización de las terapias de depuración extracorpórea en los Servicios de Medicina Intensiva de Cataluña (España). Med Intensiva. 2015;39(5):272-278.
- 2- Tomasa TM, Sabater J, Poch E, Fort J, Lloret MJ, Roca J, Navas A, Ortiz P, Servià L, González de Molina FJ, Rovira C, Rodríguez M, Roglán A. Manejo actual de las terapias continuas de reemplazo renal: Estudio epidemiológico multicéntrico. Med Intensiva. 2017;41(4):216-226.



ORIGINAL

Terapia de reemplazo renal en paciente crítico: cambios evolutivos del tratamiento en los últimos años

A. Navas^{a,*}, R. Ferrer^b, M. Martínez^a, M.L. Martínez^a, C. de Haro^a y A. Artigas^a

^a Centre de Crítics, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí (CSIUPT), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, CIBER Enfermedades Respiratorias, España

^b Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, CIBER Enfermedades Respiratorias, España

Recibido el 1 de agosto de 2011; aceptado el 14 de enero de 2012

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Tratamiento de reemplazo renal;
Hemodialisis intermitente;
Hemofiltración;
Shock séptico

Resumen

Objetivos: Analizar la evolución de los pacientes con insuficiencia renal aguda tratados con terapia de reemplazo renal (TRR) y determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad y recuperación de la función renal.

Diseño: Estudio prospectivo y observacional en pacientes críticos.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) polivalente del Hospital de Sabadell.

Pacientes: Inclusión de los pacientes con insuficiencia renal que precisaron TRR en nuestra unidad.

Principales variables de interés: Registro de variables epidemiológicas, de gravedad (APACHE II) así como el tipo y duración de la TRR, mortalidad y recuperación de la función renal al alta de UCI. El periodo de estudio comprende 10 años, repartiendo la muestra en 2 periodos: inicial (2000-2004) y reciente (2005-2009). Análisis estadístico comparativo de ambos periodos y análisis de regresión logística múltiple para determinar factores de riesgo de mortalidad y de recuperación de función renal.

Resultados: Análisis de 304 pacientes. Principal causa de ingreso la sepsis (61%), siendo el foco respiratorio y el abdominal los más frecuentes. El origen comunitario de la insuficiencia renal y la técnica convectiva se incrementaron en el periodo reciente. Destaca un descenso de días de terapia (19,7 a 12,3; $p=0,015$). La mortalidad global en UCI fue de 52,3%, siendo la principal causa el fallo multiorgánico, objetivando un descenso entre ambos periodos (61,9 a 45,5%; $p=0,003$). Los factores relacionados con la mortalidad fueron la creatinina al ingreso (*odds ratio* [OR] 0,77; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,61-0,97) y el tratamiento solo con HDI (OR 0,37; IC95% 0,16-0,87). De los supervivientes, al alta de UCI, en el periodo reciente destaca un aumento de los pacientes que quedan con dependencia de HD (10,4 versus 26,8%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anavas@tauli.cat (A. Navas).

Los factores relacionados con la recuperación de la función renal fueron la creatinina al ingreso (OR 1,98; IC95% 1,12-3,48), la insuficiencia renal aguda versus la crónica agudizada (OR 0,11; IC95% 0,04-0,34) y el tratamiento con técnicas continuas (OR 0,18; IC95% 0,03-0,85).

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes críticos tratados con TRR ha mejorado en los últimos años.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Renal replacement therapy;
Intermittent hemodialysis;
Hemofiltration;
Septic shock

Renal replacement therapy in the critical patient: treatment variation over time

Abstract

Objectives: To analyze the evolution of patients subjected to renal replacement therapy (RRT), and to determine risk factors associated with mortality and the recovery of renal function.

Design: A prospective, observational study of critically ill patients.

Setting: Clinical-surgical Intensive Care Unit (ICU) of Sabadell Hospital (Spain).

Patients: Inclusion of all patients treated in our Unit due to acute renal failure (ARF) requiring RRT.

Primary variables of interest: We recorded epidemiological data, severity using the APACHE II score, days of the technique, ICU mortality, and renal function recovery. The study period was divided into 2 parts: part 1 (2000-2004) and part 2 (2005-2009). The 2 periods were compared using the Student t-test for continuous variables and the chi-squared test for categorical variables. Multiple regression analysis was performed to determine the risk factors for mortality and recovery of renal function.

Results: A total of 304 patients were treated. Sepsis was the main etiology of ARF (61%), involving principally respiratory and abdominal foci. In the second period the convective technique and community-acquired ARF were far more prevalent than in the first period. There were fewer days of therapy in the second period (19.7 versus 12.3 days; $P=0.015$). Total ICU mortality was 52.3%, with a decrease in the last period (61.9% to 45.5%; $P=0.003$).

The risk factors associated to mortality were creatinine upon admission (odds ratio [OR] 0.77; 95% confidence interval [95%CI] 0.61-0.97) and treatment with IHD alone (OR 0.37, 95%CI 0.16-0.87). Survivors had normal renal function at ICU discharge in 56.7% of the cases in the second period, vs in 72.9% in the first period, with more patients subjected to IHD in the second period (10.4% versus 26.8%). The factors related to the recovery of renal function were creatinine upon admission (OR 1.98, 95%CI 1.12-3.48), acute renal failure (OR 0.11, 95%CI 0.04-0.34) and treatment with continuous techniques (OR 0.18, 95%CI 0.03-0.85).

Conclusions: Mortality among critically ill patients subjected to RRT has improved in recent years.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Los diversos estudios realizados muestran incidencias elevadas de insuficiencia renal aguda (IRA) en los pacientes hospitalizados, siendo especialmente alta en el paciente crítico¹. Además, la mortalidad del paciente crítico con IRA, al presentarse asociada al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), es mucho mayor (35-53% según los estudios) respecto a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sin IRA^{2,3}. Incluso la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) en el paciente crítico ya ha demostrado ser *per se* un factor independiente de mortalidad^{4,5}.

En los últimos años ha habido numerosos cambios en la TRR que han supuesto importantes mejoras. Desde la publicación en el año 2000 del artículo de Ronco et al.⁶, en el cual a mayor dosis de diálisis se objetivó mejora de la supervivencia, la TRR continua fue dirigida principalmente a aplicar altas dosis convectivas de diálisis al paciente, lo cual implicó

a posteriori nuevos catéteres y nuevas máquinas que permitieran flujos tan elevados.

A pesar de los conocimientos adquiridos, las mejoras en el manejo de estos pacientes y los años de experiencia en el uso de técnicas sustitutivas renales, la mortalidad de estos pacientes persiste elevada. Esto podría ser explicado por la presencia actual de pacientes ancianos, con más comorbilidades y mayor gravedad que en años previos⁵. De hecho, dadas las características actuales de los pacientes las tasas de necesidad de hemodiálisis intermitente (HDI) al alta se han visto incrementadas⁷⁻⁹.

Entre los pacientes supervivientes la mayoría presentarán curación de la insuficiencia con buena calidad de vida al alta, mientras que el 5-20% precisarán HDI al alta hospitalaria⁴.

El objetivo principal de este trabajo fue describir las características de los pacientes ingresados en la unidad con IRA que precisaron TRR y analizar los cambios evolutivos de los pacientes y del tratamiento recibido a través de los años.

El objetivo secundario fue determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad y recuperación de la función renal en la cohorte estudiada.

Pacientes y métodos

Población y tiempo de estudio

Se incluyeron, de forma prospectiva, todos los pacientes ingresados en nuestra unidad con IRA o insuficiencia renal crónica agudizada (creatinina previa > 1,8 mg/dl) que precisaron durante su ingreso en la unidad TRR, tanto intermitente como continua.

Se excluyeron únicamente del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica que ya estaban en programa de HDI previo. La unidad es una UCI polivalente de 26 camas (16 en UCI más 10 en Semicríticos) que recibe pacientes médicos, posquirúrgicos y traumáticos. Dada la logística de nuestra unidad y según las cargas de enfermería es posible llevar a cabo HDI y técnica continua de reemplazo renal (TCRR) en los 16 boxes de la UCI. En el área de Semicríticos únicamente es posible realizar HDI (a cargo de enfermería de Nefrología) en uno de los boxes o los pacientes son trasladados al área de agudos de Nefrología para la HDI. En caso de estar ingresado en Semicríticos bajo HDI y el paciente presentara empeoramiento clínico con necesidad de cambio a TCRR el paciente era trasladado a UCI.

Se definió insuficiencia renal aguda como el aumento de creatinina > 2 mg/dl (si previamente era normal) con urea de 150-200 mg/dl con diuresis conservada, oliguria o anuria (en el momento en que se planteó la recogida de datos de estos pacientes los criterios RIFLE aún no estaban definidos).

Se definió insuficiencia renal crónica agudizada en aquellos pacientes que presentaban al ingreso un empeoramiento de su creatinina basal, siendo esta superior a 1,8 mg/dl. Este dato era revisado en ingresos previos del paciente o por sus antecedentes. No se registró el aclaramiento de creatinina del paciente.

En un porcentaje muy bajo de pacientes, por ausencia de datos o informes previos, se desconoce el valor de la creatinina basal.

Los pacientes críticos de origen séptico fueron tratados según las guías de la *Surviving Sepsis Campaign*¹⁰ desde que estas fueron publicadas en 2004.

El tiempo de inclusión del estudio fue entre enero del año 2000 y diciembre del 2009.

Terapia de reemplazo renal

Las indicaciones de TRR fueron hipervolemia con afectación respiratoria refractaria a tratamiento diurético, uremia 150-200 mg/dl con afectación clínica, hiperpotasemia, pericarditis y/o encefalopatía urémica y acidosis metabólica severa (pH < 7).

En los últimos años, a raíz de la bibliografía publicada, la TRR, sobre todo la continua, se indicó tanto por los criterios clásicos previamente definidos como en contexto de IRA con fracaso multiorgánico por shock séptico. No se trató a ningún paciente con shock séptico que no tuviera IRA.

La TRR administrada (HDI, hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), hemodiafiltración venovenosa continua

(HDFVVC), hemofiltración venovenosa continua de alto volumen) fue decidida por criterio médico siguiendo un protocolo de actuación homogéneo de la unidad.

Según dicho protocolo se administra terapia continua a todo paciente con inestabilidad hemodinámica (necesidad de fármacos vasoactivos) y a aquellos pacientes que presentaban intolerancia (hipotensión con TAS < 90 mmHg) a la técnica intermitente. La técnica continua era iniciada siempre, según protocolo, en el paciente séptico, en forma de HFVVC y a partir de 2006 con el cambio a PrismaFlex® se iniciaba en forma de HFVVC de alto volumen (35 ml/kg/h). En el caso de pacientes obesos, catabolismo severo o hiperpotasemia con afectación clínica se iniciaba HDFVVC.

La administración y supervisión de la terapia continua se realizó por el equipo de enfermería y médicos de la UCI.

En los pacientes con buena evolución, tras retirada de amins, y persistencia de necesidad de TRR se cambió la técnica continua a técnica intermitente.

La HDI en nuestro centro está a cargo de enfermería y médicos del Servicio de Nefrología, siendo cada día discutido el caso del paciente por ambos equipos médicos.

Se insertaron catéteres de doble luz de 11,5 FR en los pacientes estables que iban a realizar HDI y catéteres de doble luz de 13 FR en los pacientes que realizaron técnicas continuas. Estos últimos se empezaron a utilizar en la unidad a partir del año 2006. El lugar de inserción fue principalmente vena yugular interna y vena femoral.

Durante el periodo del estudio se utilizó inicialmente el monitor BSM, seguido en los años 2003-2004 del monitor Prisma® y desde 2005 se emplea únicamente sistema PrismaFlex® para la terapia continua, todas de Gambro-Hospal. El filtro utilizado, desde el inicio del uso del sistema PrismaFlex®, fue el M100 (AN69) con membrana de poliacrilonitrilo biocompatible de 0,9 m².

Durante los años de tratamiento con Prisma® se realizaron ultrafiltrados de 20-25 ml/kg/h (no están registradas las dosis de diálisis diarias) con valores de bomba arterial entre 150-180 ml/min. Tras la entrada del dispositivo PrismaFlex® se aumentaron los ultrafiltrados a 35 ml/kg/h con valores de bomba arterial entre 280-330 ml/min.

El anticoagulante usado durante la terapia, en ausencia de contraindicaciones, fue heparina sódica a dosis de 300-500 UI/h según controles de TTPa.

Recogida de datos

Desde el ingreso del paciente y, una vez que cumplía los criterios de inclusión, se registraban de forma diaria las siguientes variables: epidemiológicas (sexo, edad), factores de riesgo para IR (hipertensión, DM, dislipemia, postoperatorio, neoplasia adyacente...), *APACHE II score*, origen de la IRA (nosocomial o comunitario), etiología de la IRA (prerenal, renal u obstructiva) y débito urinario (anuria < 100 ml/24 h, oliguria < 400 ml/24 h y conservada). Asimismo, se registró el motivo de ingreso en UCI, la terapia recibida (intermitente, continua o ambas) y duración en días de la TRR, mortalidad (intraUCI) y recuperación de la función renal previamente al alta de UCI. No se registraron para el estudio las complicaciones de la TRR.

La recuperación de la función renal se definió en los datos descriptivos y en el análisis comparativo como recuperación

completa función renal (creatinina al alta normal), recuperación parcial de la función renal pero sin necesidad de HDI (creatinina al alta > 1,5 mg/dl) o necesidad de HDI al alta de la UCI.

Para poder establecer los factores pronósticos de recuperación de función renal y en relación con la bibliografía previa, se dividió a los pacientes solo en 2 grupos: dependencia o no de HDI al alta de UCI.

Dada la complejidad, por la variabilidad de inicio de la IRA, no se pudo recoger el tiempo exacto de inicio de la técnica sustitutiva renal. Además en el protocolo de la unidad no viene definido de forma exacta el tiempo exacto de inicio de la técnica.

Desde la publicación (2004) del score RIFLE¹¹ este se empezó a registrar con el resto de los datos de forma prospectiva. Se revisaron las historias previamente introducidas y se analizó de forma retrospectiva el RIFLE de estos pacientes.

El periodo de estudio comprende 10 años, repartiendo la muestra en 2 periodos: inicial (2000-2004) y reciente (2005-2009). Esta división se realizó con la intención de comparar los 2 periodos, dado que en el periodo reciente fue cuando se inició en la unidad la terapia con HFVVC de alto volumen.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de los datos de la población de estudio, exponiendo para las variables cuantitativas la media y desviación estándar, y para las variables categóricas, el porcentaje.

Tras la división de la muestra en 2 periodos se realizó un estudio comparativo de ambos periodos (inicial versus reciente), mediante Chi cuadrado para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student.

Los resultados se muestran comparando el periodo inicial frente al reciente.

Para la variable terapia recibida, la muestra se dividió en 3 subgrupos, los pacientes que únicamente recibieron HDI, los que solo recibieron técnica continua y, finalmente, los que recibieron ambas técnicas.

Los factores pronósticos de mortalidad y de recuperación de la función renal se establecieron mediante análisis de t de Student, Chi cuadrado y test de Fisher. Se compararon los supervivientes versus los pacientes éxitos y por otro lado los pacientes que, al alta de UCI, quedaron con dependencia de HDI versus los que no.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple de las variables que fueron significativas en el análisis univariado ($p < 0,05$) así como aquellas que se creyeron significativas según la bibliografía descrita previamente, para determinar la posible existencia de factores predictores de la variable dependiente en estudio. Se muestran los resultados mediante la *odds ratio* (OR) y su IC del 95%.

Resultados

Características de los pacientes/análisis evolutivo

Características basales de la población

Durante el periodo de estudio 304 pacientes con IRA o insuficiencia renal crónica agudizada precisaron TRR.

Tabla 1 Características basales de los pacientes

	PI (n 126)	PR (n 178)	p
<i>Edad (años)</i>	64,7 ± 13,8	66 ± 14,2	0,43
<i>Sexo (%) ♂</i>	65,9	66,3	0,52
<i>Apache II</i>	24 ± 10	22 ± 8	0,13
<i>IRA (%)</i>	82,5	78,1	0,21
<i>IRCA (%)</i>	17,5	21,9	
<i>Creatinina basal (mg/dl)</i>	1,38 ± 0,75	1,37 ± 1,08	0,9
<i>Creatinina al ingreso (mg/dl)</i>	2,41 ± 2,06	2,84 ± 2,06	0,07
<i>Creatinina al inicio (mg/dl)</i>	4,3 ± 2	4,2 ± 1,8	0,59
<i>FR (%)</i>	81,7	88,2	0,08
<i>HTA</i>	40,5	57,3	0,003
<i>Neoplasia</i>	11,9	19,7	0,049
<i>> 2 FR</i>	22,2	29,2	0,02
<i>Origen (%)</i>			
Comunitario	34,9	63,5	< 0,005
Hospitalario	65,1	36,5	
<i>RIFLE (%)</i>			
<i>Risk</i>	2,4	2,8	0,94
<i>Injury</i>	10,3	11,2	
<i>Failure</i>	87,3	86	

FR: factores de riesgo de insuficiencia renal; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; IRCA: insuficiencia renal crónica agudizada; PI: periodo inicial; PR: periodo reciente.

Los datos demográficos y características clínicas de los pacientes, comparando ambos periodos, se exponen en la [tabla 1](#).

La principal causa de ingreso fue la sepsis, siendo el foco respiratorio y abdominal los más frecuentes. Un 85,5% de los pacientes tuvieron factores de riesgo (FR) de insuficiencia renal al ingreso, destacando un aumento de la HTA en el periodo reciente, las neoplasias y un aumento de pacientes con 2 FR o más. El origen comunitario de la IRA se incrementó en el periodo reciente. En lo que respecta a los criterios RIFLE, al inicio de TRR, el más predominante «failure». La etiología de la IRA fue prerrenal en un 94% siendo las principales causas el shock séptico y cardiogénico.

Tipos y duración de terapia de reemplazo renal

La mitad de los pacientes de la muestra recibieron HDI, principalmente por ser el método de destete de la técnica usado en la unidad.

Respecto a las técnicas continuas, la HFVVC y la HDFVVC de alto volumen han aumentado de forma significativa, comparando ambos periodos, con un descenso de la HDFVVC. Hasta un 75% de los pacientes utilizaron las técnicas continuas (solas o combinadas con HDI) con un incremento de pacientes que combinan más de una técnica continua (16,7 versus 26,4%; $p = 0,01$).

Respecto a los días de tratamiento, sumando todas las técnicas recibidas por el paciente, encontramos un descenso significativo en el periodo reciente ([tabla 2](#)).

Mortalidad y recuperación de la función renal

La mortalidad global de nuestra cohorte fue del 52,3%, siendo la principal causa el SDMO, objetivando un

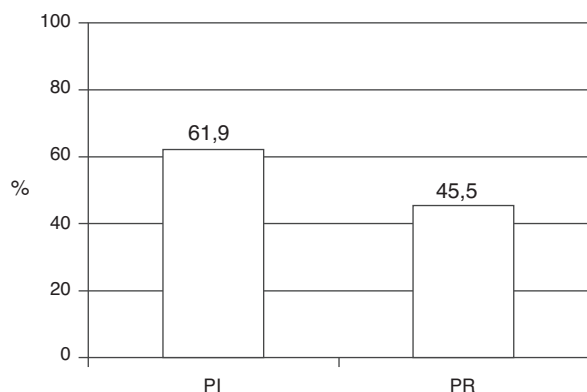
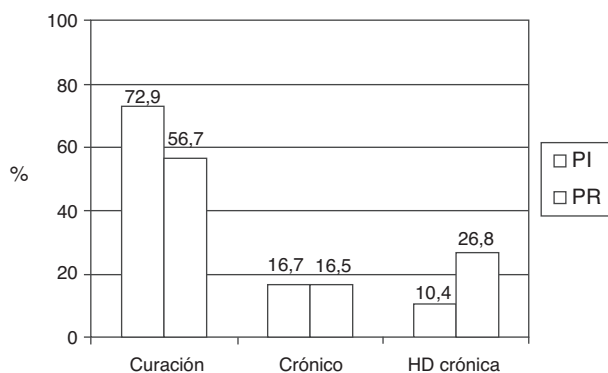
Tabla 2 Técnicas de tratamiento sustitutivo renal y días de terapia

	PI (n 126)	PR (n 178)	p
HD (%)	50	48,3	0,431
HFVVC (%)	36,5	50	0,013
HFVVC AF (%)	0	23,6	<0,005
HDFVVC (%)	53,2	37,1	0,004
2 técnicas continuas (%)	16,7	26,4	0,01
Días de terapia	19,7 ± 7,7	12,3 ± 7	0,01

HD: hemodiálisis; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua; PI: periodo inicial; PR: periodo reciente.

descenso significativo entre ambos periodos (61,9 versus 45,5%; $p=0,003$) (fig. 1).

De los supervivientes (145 pacientes) al alta de UCI, destaca evolutivamente un descenso en la resolución de la insuficiencia renal, aumento de los pacientes con dependencia de HDI y se mantienen estables los crónicos sin necesidad de HDI (fig. 2).

**Figura 1** Comparativo de mortalidad de ambas cohortes. ($p=0,003$). PI: periodo inicial; PR: periodo reciente.**Figura 2** Evolución de la recuperación de la función renal en los pacientes supervivientes ($n=145$). Curación: recuperación completa; crónico: recuperación parcial ($creat > 1,5$ mg/dl); HD crónica: necesidad de HDI al alta UCI ($p=0,06$). PI: periodo inicial; PR: periodo reciente.

Factores pronósticos de mortalidad y de recuperación renal

En los 10 años de estudio fallecieron 159 pacientes (52,3%) de los 304 estudiados. Las variables analizadas que fueron significativas en el análisis univariado como factores pronósticos de mortalidad fueron la creatinina al ingreso y la creatinina al inicio de la técnica, destacando que ambas eran más elevadas en los supervivientes. Así mismo, otras variables significativas fueron el origen de la insuficiencia renal, de forma que los pacientes con IRA originada dentro del hospital presentaron mayor mortalidad que los que tenían IRA de comunitario (tabla 3).

El shock séptico, como causa de la IRA, fue otro factor significativo en el análisis univariado (57,9 versus 44,4%; $p=0,014$).

Otro factor añadido a la mortalidad fue la técnica recibida como reemplazo renal, de forma que los pacientes que recibieron técnica continua, respecto a los que habían recibido solo intermitente o aquellos que habían recibido ambas, tuvieron mayor mortalidad.

En el análisis multivariado (fig. 3), ajustado por edad y APACHE II al ingreso, las variables que demostraron una relación independiente con la mortalidad fueron:

- La creatinina al ingreso ($p=0,02$; OR 0,77; IC del 95% 0,61-0,97). Los pacientes supervivientes presentaron una mayor creatinina al ingreso.
- El tratamiento sustitutivo recibido, de forma que los pacientes que recibieron técnica intermitente versus aquellos que recibieron continua o ambas fue un factor protector de mortalidad ($p=0,015$; OR 0,37; IC 0,16-0,87).

Respecto a la recuperación de la función renal de los pacientes supervivientes (145 pacientes), solo un 21,4% del total de pacientes (31 pacientes) precisaron HDI al alta. Cuando del grupo de supervivientes excluimos a los pacientes (34 pacientes) que previamente ya presentaban una insuficiencia renal crónica conocida ($creatinina > 1,8$ mg/dl) el porcentaje de pacientes que precisaba HDI al alta se redujo a un 11%.

Las variables analizadas que fueron significativas en el modelo univariado a favor de precisar HDI al alta fueron la creatinina al ingreso, la creatinina al inicio de la técnica y aquellos pacientes que presentaban previamente insuficiencia renal crónica.

Las variables significativas para la recuperación de la función renal fueron el shock séptico como origen de la IRA y el tratamiento sustitutivo recibido de forma que los pacientes que recibieron técnica continua precisan menos HDI al alta respecto a los que recibieron ambas técnicas (7,1 versus 26,5%; $p=0,003$). No hay diferencias significativas entre el grupo de técnica continua y de intermitente (tabla 4).

En el análisis multivariado (fig. 3) de regresión logística las variables que mostraron una relación independiente con la necesidad de HDI al alta de UCI fueron:

- La creatinina al ingreso ($p=0,01$; OR 1,98; IC del 95% 1,12-3,48).
- El tipo de insuficiencia renal: aguda versus crónica agudizada ($p < 0,005$; OR 0,11; IC del 95% 0,04-0,34).

Tabla 3 Variables relacionadas con la mortalidad

	Supervivientes (n = 145)	Éxito (n = 159)	p
<i>Creatinina ingreso (mg/dl)</i>	3,22 (2,4)	2,16 (1,4)	< 0,005
<i>Creatinina inicio TRR (mg/dl)</i>	4,58 (2,2)	3,92 (1,4)	0,02
RIFLE (%)			
<i>Risk</i>	62,5	37,5	
<i>Injury</i>	45,5	54,5	0,68
<i>Failure</i>	47,5	52,5	
Origen IRA(%)			
Hospitalario	38,1	61,9	0,001
Comunitario	56,7	43,3	
Shock séptico (%)	42,1	57,9	0,014
Terapia (%)			
Continua	36,4	63,6	
Intermitente	70,1	29,9	< 0,005
Ambas	47,2	52,8	
Débito urinario (%)			
Anuria (<100 ml/24 h)	40,9	59,1	
Oliguria (<400 ml/24 h)	52,3	47,7	0,25
Conservada	49	51	

Los valores de la creatinina se presentan como media y desviación estándar.

- La técnica continua como tratamiento recibido respecto al grupo que recibió ambas ($p=0,03$; OR 0,18; IC 0,03-0,85).

Discusión

Presentamos un estudio donde se muestra cómo la evolución temporal ha implicado una mejora en la supervivencia de pacientes críticos que precisaron TRR por insuficiencia renal. Todos los pacientes fueron tratados bajo un protocolo homogéneo establecido en la unidad, con la única variabilidad de los cambios en la terapia administrada según la bibliografía publicada en estos años y la mejora de los tratamientos globales en nuestras unidades.

Aunque la mortalidad global de nuestros pacientes es similar a la presentada en la bibliografía, el principal hallazgo de nuestro estudio es el descenso de mortalidad observado a pesar de ser pacientes más añosos, con mayores comorbilidades y elevada gravedad (APACHEII > 20). Esto va en contra de los artículos publicados en los que se afirma que la mortalidad del paciente con IRA sigue siendo elevada a pesar de los avances médicos atribuyéndolo a la mayor edad de los pacientes, mayor comorbilidad y gravedad del paciente⁵.

Aunque antiguas, existen varias publicaciones con resultados similares a los nuestros^{12,13}. Turney et al.¹⁴ compararon pacientes con IRA (ingresados en UCI o no) tratados en 2 periodos de tiempo diferentes y describieron

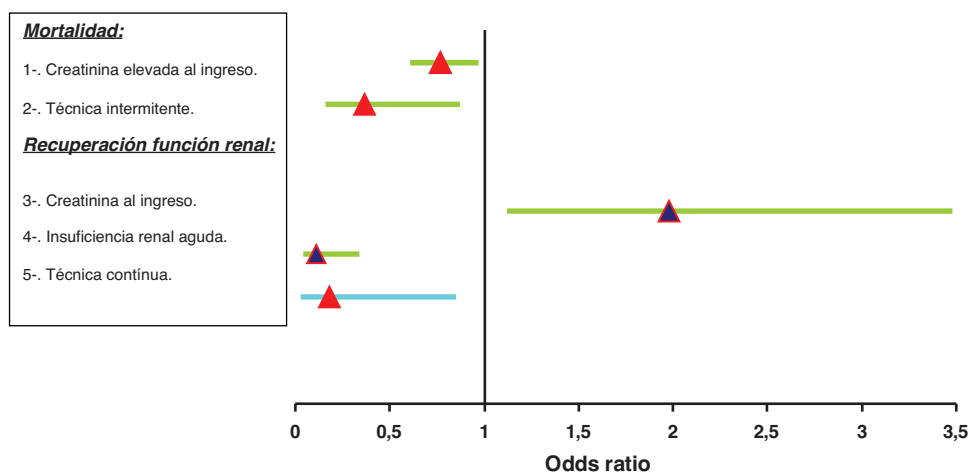


Figura 3 Análisis multivariado de mortalidad y de recuperación de función renal. OR e IC95%. Variables de mortalidad (1 y 2), variables de recuperación de función renal (3, 4 y 5).

Tabla 4 Variables relacionadas con la recuperación de la función renal

	Dependencia HDI	No dependencia HDI	p
<i>Creatinina ingreso (mg/dl)</i>	4,89 (2,1)	2,77 (2,4)	< 0,005
<i>Creatinina inicio (mg/dl)</i>	5,48 (2,2)	4,33 (2,2)	0,003
<i>Insuficiencia renal aguda (%)</i>	9,9	90,1	< 0,005
<i>Insuficiencia renal crónica agudizada</i>	58,8	41,2	
<i>Shock séptico (%)</i>	10,7	89,3	0,001
<i>Terapia (%)</i>			
Intermitente	33,3	66,7	0,003
Continua	7,1	92,9	
Ambas	26,5	73,5	
<i>Débito urinario (%)</i>			
Anuria (< 100 ml/24 h)	31,6	68,4	0,18
Oliguria (< 400 ml/24 h)	16,1	83,9	
Conservada	19,6	80,4	

Los valores de la creatinina se presentan como media y desviación estándar.

una reducción de la mortalidad del 51 al 42% a pesar de un aumento de la edad y de la gravedad de los pacientes. Biesenbach et al.¹⁵ compararon 3 periodos de tiempo seguidos y observaron, así mismo, una reducción progresiva de la mortalidad, del 69 al 54 y al 48%, a pesar de un aumento de la edad.

Junto con el descenso de mortalidad también destaca un descenso significativo de los días de terapia entre ambos grupos. En nuestro caso, a similares características entre ambos grupos y conociendo que la mayoría de pacientes presentan una IRA secundaria a un shock séptico atribuímos el descenso de la mortalidad y de días de terapia a la implementación del tratamiento de estos pacientes desde la publicación de las guías¹⁰ del tratamiento de la sepsis.

Esto queda justificado dado el mayor número de IRA originadas a nivel comunitario en el segundo periodo que corresponderían a los pacientes sépticos ingresados durante ese periodo.

Es relevante observar que a pesar del descenso de días de terapia así como de la mortalidad, el número de pacientes con dependencia de HDI al alta es más elevado en el periodo reciente probablemente relacionado con el mayor número de pacientes con insuficiencia renal crónica agudizada, edad más avanzada y elevado número de FR de desarrollo de insuficiencia renal.

Aunque esto pueda ser incongruente, menos días de terapia pero más pacientes con necesidad de HDI al alta, podría estar justificado por el pequeño número de pacientes que precisan TRR al alta de UCI junto con que muchos de estos pacientes previamente al alta hospitalaria no tendrán necesidad de HDI.

Estas conclusiones son complejas y podrían ser debidas a la dificultad y escasa definición de los conceptos de IRA e insuficiencia renal crónica agudizada.

Respecto a la técnica aplicada, de todos es bien conocido cómo el artículo de Ronco et al. del año 2000⁶ supuso un gran cambio en la terapéutica de nuestros pacientes, comportando un aumento del uso de la convección con descenso de la difusión. Además la *Acute Dialysis Quality Initiative* en su tercera conferencia de consenso recomienda la dosis

de 35 ml/kg/h en el paciente séptico (nivel II de evidencia y grado de recomendación C)¹⁶.

Esto indujo en múltiples unidades al cambio de sus máquinas de TRR por sistemas con flujos de ultrafiltrado más elevados, requiriendo consecuentemente mayores presiones, y al gran incremento de uso de terapia convectiva. Una década después han sido publicados 2 artículos, en 2008 y 2009^{17,18}, donde, a pesar de sus limitaciones, se cuestiona la eficacia y seguridad del tratamiento aplicado en los últimos años e incluso surgen conceptos nuevos como el «Dialytrauma» que nos hacen reflexionar y analizar cómo afectan las dosis elevadas de diálisis a nuestro paciente y al resto de su tratamiento (antibióticos, nutrición...)¹⁹. Esto nos ha llevado en la actualidad a la valoración diaria de la necesidad de dosis de diálisis de nuestros pacientes con modificaciones según su evolución.

Al analizar los factores pronósticos de mortalidad en nuestra población de estudio, una de las variables que se asoció con mayor mortalidad fue la creatinina al ingreso, siendo esta más elevada en los supervivientes. Dado que la mayoría de los pacientes eran sépticos, probablemente se podría inferir que al tener una creatinina más elevada, estos pacientes se dializaron de forma más precoz. (aunque dentro de nuestro estudio, y como un limitante del mismo, no está recogido el tiempo de inicio de la TRR).

No obstante, recientemente los autores Chou et al.²⁰ han publicado un análisis, mediante *propensity score*, de la relación entre los criterios RIFLE¹¹ y el inicio precoz o tardío del tratamiento sustitutivo, concluyendo que dicha clasificación es un mal marcador predictivo de los beneficios del inicio precoz o tardío de la TRR en el paciente séptico.

El otro hallazgo importante de nuestro estudio fue que la terapia recibida se asocia con mayor mortalidad de forma independiente, de manera que el paciente que recibe únicamente técnica intermitente respecto al que recibe continua o ambas es un factor protector de mortalidad (OR 0,77). El diseño de nuestro estudio es observacional, por lo que no podemos inferir este resultado del análisis de regresión logística. A pesar de estar corregido por APACHE II y edad, existen limitaciones muy importantes; dado el protocolo de nuestra unidad, era obvio que los pacientes

que únicamente realizaron técnica intermitente, al ser pacientes menos graves, tuviesen menor mortalidad.

En lo que se refiere a los factores pronósticos de la recuperación de la función renal al alta de UCI, nuestra población de estudio no es muy diferente a lo publicado hasta ahora^{4,5,7}. Al alta de UCI solo un 21,4% de los pacientes precisaban HDI y si de estos excluíamos a los crónicos (creatinina basal > 1,8 mg/dl) este valor se redujo a un 11%.

En nuestro caso, la creatinina elevada al ingreso es un FR de dependencia de HDI al alta (OR 1,98). Por otro lado, resultan factores protectores la IRA versus la crónica agudizada y el recibir técnica continua como TRR versus el grupo que recibe ambas.

Aquí aparece una nueva limitación importante dado que en el grupo de supervivientes no están incluidos los pacientes que fallecieron, donde la gran mayoría falleció estando en tratamiento con técnica continua, por lo que es más probable que el grupo que solo recibió continua y mejoró recuperara la función renal mejor que el grupo que previamente estaban en HDI. Con esto, nuevamente no podemos inferir que la técnica continua se relacione con mejor recuperación de la función renal.

Los limitantes de nuestro estudio son diversos e importantes. En primer lugar, la complejidad de las variables y de las definiciones, algo que después de tantos años de estudios en la insuficiencia renal es una asignatura pendiente de mejorar. Por otro lado, no se ha registrado el tiempo de inicio de la TRR, ni está analizado el SOFA evolutivo del paciente en UCI, ni otros *scores* de gravedad en el momento de inicio de TRR, por tanto, no puede extrapolarse al APACHE II de este mismo paciente a las 24 h de ingreso en UCI.

A pesar de los resultados del análisis de regresión, no podemos relacionar de forma independiente las diferentes técnicas administradas con la mortalidad y/o la recuperación de la función renal, dado que el estudio es observacional y que el protocolo utilizado en la unidad impide realizar esta inferencia.

Finalmente, otra limitación importante es no haber registrado las complicaciones de la TRR, porque aunque estén bien definidas y sean escasas, también se podrían haber analizado en función de la técnica recibida.

En conclusión, los pacientes críticos que precisan TRR presentan una menor mortalidad en los últimos años junto con menor necesidad de días de terapia. Probablemente esto sea debido a la mejora del tratamiento global de estos pacientes, dado que existen muchos otros factores, y no solo la TRR en sí, que afectan a la correcta evolución de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía


- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S16-24.
- Uchino S, Kellum J, Bellomo R, Doig S, Morimatsu H, Morgera S, et al., Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-8.
- Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sanchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva.* 2006;30:260-7.
- Hoste E, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S146-51.
- Morgera S, Schneider M, Neumayer H. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S193-7.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration. *Lancet.* 2000;356:26-30.
- Joannidis M, Metnitz P. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin.* 2005;21:239-49.
- Bagshaw S. Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:544-50.
- Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2006;21:1248-52.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:536-55.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conferences of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Med.* 2004;8:R204-12.
- Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med.* 2000;26:565-71.
- Druml W, Lax F, Grimm G, Schneeweiss B, Lenz K, Laggner AN. Acute renal failure in the elderly 1975-1990. *Clin Nephrol.* 1994;41:342-9.
- Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure, 1965-1998. *Q J Med.* 1990;74:83-104.
- Bisenbach G, Zasgornik J, Kaiser W, Grafinger P, Study U, Neccek S. Improvement in prognosis of patients with acute renal failure over a period of 15 years: an analysis of 710 cases in a dialysis center. *Am J Nephrol.* 1992;12:319-25.
- Bellomo R, Honore PM, Matson JR, Ronco C, Winchester J. Extracorporeal blood treatment methods in SIRS/sepsis. Consensus statement. Position paper. ADQI III Conference. *Int J Artif Organs.* 2005;28:450-8.
- Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7-20.
- Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627-38.
- Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Herrera-Gutiérrez M. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 1960;2008:359.
- Chou Y, Huang T, Wu V, Wang C, Shiao C, Lai C, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care.* 2011;15:R134.

RESEARCH

Open Access



Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case–control study

Ana Navas^{1*} , Ricard Ferrer^{2,3}, Maria Luisa Martínez⁴, Gemma Gomà¹, Gisela Gili⁵, Jordi Masip⁶, David Suárez⁷ and Antonio Artigas^{1,2}

Abstract

Background: Septic shock is a leading cause of death in critical patients. In patients with gram-negative septic shock, hemoperfusion with polymyxin B aims to remove endotoxins from plasma. We analyzed the clinical and biological response to hemoperfusion in patients with septic shock and acute kidney injury.

Methods: This prospective case–control study in the medical–surgical intensive care unit of a university hospital included consecutive adults patients with septic shock and suspected gram-negative bacteria infection with elevated plasma endotoxin activity (EAA > 0.6 EU/ml) and acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy (CRRT). At onset of septic shock, half underwent CRRT plus hemoperfusion with polymyxin B for two hours a day during two consecutive days (hemoperfusion group) and half received only CRRT (control group). We measured clinical, physiological, and biological parameters (EAA, C-reactive protein, procalcitonin, and cytokines) daily during the first 5 days.

Results: We included 18 patients (male, 33%; mean age, 67.5; mean SOFA score, 11.3). Abdominal infections predominated (50% had peritonitis). At the beginning of CRRT, RIFLE classification was “failure” for 72% and “injury” for 28%. Baseline characteristics did not differ between groups. Patients in the hemoperfusion group required longer mechanical ventilation (12.4 vs. 9.4 days, $p = 0.03$) and CRRT (8.5 vs. 6 days, $p = 0.01$) than in the control group. Noradrenaline doses, lactate, procalcitonin, and C-reactive protein decreased in both groups. At day 5, EAA was significantly lower in the hemoperfusion group (0.58 EU/ml vs. 0.73 EU/ml in controls, $p = 0.03$). There were no significant differences between groups in other biomarkers or ICU mortality (33.3% in the treatment group vs. 44.4% in the control group, $p = 0.5$). No adverse effects of hemoperfusion were observed.

Conclusions: Hemoperfusion with polymyxin B added to CRRT resulted in faster decrease in endotoxin levels, but we observed no improvements in clinical, physiological, or biological parameters.

Keywords: Endotoxic shock, Hemoperfusion, Polymyxin B, Acute kidney injury, Hemofiltration

*Correspondence: anavas@tauli.cat

¹ Critical Care Center, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Despite continuous improvements in the care of critical patients, septic shock is common and remains a leading cause of death [1]. Mortality rates for septic shock range from 28% to 50%, depending on the type of causal micro-organism, source of infection, age, sex, comorbidities, severity of disease, and inflammatory response.

In septic shock caused by gram-negative bacteria, endotoxin activates the toll-like receptor 4 (TLR-4), generating an inflammatory response including an increase in proinflammatory cytokines and a coagulation cascade with increased neutrophils, endothelial and systemic damage, vasodilation, and increased interstitial permeability resulting in secondary edema at the tissue level [2].

Initial management and treatment of septic patients has improved since the publication of the Surviving Sepsis Campaign guidelines, which prioritize early diagnosis, early broad-range antibiotic administration, source control, and hemodynamic management [3]. In septic patients with acute kidney injury, continuous renal replacement techniques (CRRT) have been extensively studied with the rationale that extracting inflammatory mediators from patients' plasma would be beneficial; however, attempts to correlate the dose or timing of CRRT with outcomes have failed [4, 5]. Most studies of CRRT in septic patients found decreased cytokines, but no improvement in survival [6, 7].

Hemoperfusion with polymyxin B (Toraymyxin[®], Toray Industries) is a blood purification technique in which the patient's plasma is filtered through a cartridge containing polyurethane and polystyrene-derivative fibers with polymyxin B, an antibiotic that has a high affinity for endotoxin. This adsorptive technique eliminates circulating endotoxin by covalent bonding (1:1) to polymyxin B [8]. Endotoxin concentrations higher than 500 pg/ml (>0.6 EU/ml) in septic shock patients are associated with poor outcome [9–11].

Preclinical studies have shown that hemoperfusion with polymyxin B adsorbs endotoxin from circulating blood. Hemoperfusion with polymyxin B also decreases the major inflammatory cytokines and procalcitonin. However, various studies and meta-analyses have reported disparate results about the effects of hemoperfusion with polymyxin B on clinical outcomes [12–30].

We aimed to analyze the clinical, physiological, and biological effects of hemoperfusion with polymyxin B in patients with endotoxic shock and acute kidney injury treated with CRRT.

Methods

Study design

This prospective case–control study was conducted in a mixed ICU at a university hospital from January 1, 2008,

to May 31, 2012. The Ethics Committee of the Hospital de Sabadell approved the protocol (CIR09065/CEAAH 2407), and all patients provided written informed consent.

We prospectively included consecutive adult patients with acute (<48 h) septic shock (suspected bloodstream infection and need for vasoactive drugs) with an abdominal, biliary, or renal focus of infection, with acute kidney injury requiring CRRT (RIFLE score indicating injury or worse), and with elevated plasma endotoxin activity, defined as >0.6 EU/ml on the Endotoxin Activity Assay (EAA[™]) (Spectral Diagnostics, Toronto, Canada) [9]. All patients received standard care according to the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign [3]. All patients underwent hemofiltration with effluent flow rate 35 ml/kg/h through a double-lumen 13-F catheter and an AN-69 membrane through a PrismaFlex CRRT system (Baxter[®]); the system was anticoagulated with sodium heparin unless contraindicated, and bicarbonate-buffered solution was used as the replacement fluid. The first patients were assigned to the hemoperfusion group; in addition to hemofiltration, these patients underwent 2 h hemoperfusion with polymyxin B (Toraymyxin[®], Toray Medical Co) on two consecutive days, starting within 24 h of ICU admission. The next consecutive patients who met the inclusion criteria were assigned to the control group; these patients underwent hemofiltration without hemoperfusion.

Variables

We recorded the following variables: demographic characteristics (age and sex), severity (APACHE II), organ failure (SOFA scores), source of infection (peritonitis, biliary, or urinary tract infection), first antibiotic administered, technique used for infection source control, blood cultures, vasoactive drugs (doses and duration), mechanical ventilation, duration of CRRT, central venous oxygen saturation, and PaO₂/FiO₂ ratio.

All patients were monitored with a pulse index continuous cardiac output (PiCCO) system (Pulsion[®]), and the following hemodynamic variables were recorded: mean arterial pressure, vascular resistance, global end-diastolic volume, extravascular lung water index, pulmonary vascular permeability index, and global ejection fraction. Every 12 h during the first 2 days and then every 24 h during the next 3 days, blood samples were collected for standard biochemical analyses (pH, HCO₃⁻, serum creatinine, azotemia) and EAA determinations. Plasma samples were frozen for further analyses of various biomarkers (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR), and cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-1 β) (See supplementary material).

Patients were followed up until death or hospital discharge. Primary outcomes were variables related to the biological, physiological, and clinical effects of hemoperfusion with polymyxin B. Secondary outcomes were ICU and hospital lengths of stay and ICU and hospital mortality.

Statistical analysis

Descriptive statistics included frequencies and percentages for categorical variables and means, standard deviations (SD), and confidence intervals (CI) for continuous variables. To compare categorical variables, we used the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. To compare continuous variables, we used Student's *t* test or the Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Statistical tests were two-tailed with significance defined as $p < 0.05$. We used SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois), for all analyses.

Results

A total of 18 patients were included: nine patients in the hemoperfusion group and nine in the control group. No adverse effects or coagulation of the circuit were observed in association with any of the 18 hemoperfusion treatments. Table 1 reports the demographic and baseline clinical characteristics of patients in the two groups and their overall outcomes. Demographic and baseline

clinical characteristics were similar in the two groups. At the beginning of CRRT, 72% were classified as Failure according to RIFLE. The main source of sepsis was peritonitis, followed by biliary and urinary foci. Patients in the hemoperfusion group required longer mechanical ventilation (12.4 vs. 6.3 days, $p = 0.03$) and longer CRRT (8.5 vs. 3.5 days, $p < 0.01$). The mean ICU stay was 19.8 days, and the mean hospital stay was 36 days. Overall ICU mortality was 38.9% (33.3% in the hemoperfusion group vs. 44.4% in control group, $p = 0.5$); all in-hospital deaths occurred in the ICU. Mortality on day 2 (at end treatment) was 0% in the hemoperfusion group and 33% in the control group.

Table 2 reports the source of sepsis, microbiology findings, and initial empiric antibiotic treatment in each patient. In accordance with the ICU's protocol, all patients were treated with appropriate broad-spectrum antibiotics within 3 h of the diagnosis of septic shock, and antibiotic treatment was de-escalated according to the microbiology results. All patients underwent source control within 6 h of septic shock diagnosis. Stress-dose steroids (hydrocortisone, 100 mg every 8 h) were administered to 94%. All but one of the patients underwent invasive mechanical ventilation.

Table 3 reports the evolution of respiratory, hemodynamic, and renal parameters in the two groups over the first 5 days. Uremia, creatinine, and doses of

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients

	Global (<i>n</i> = 18)	Control patients (<i>n</i> = 9)	Toraymyxin treated patients (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> value
Age: years, mean (SD)	67.5 (9.9)	66 (10)	69.1 (9.5)	0.52
Male: <i>n</i> (%)	6 (33.3)	2 (22)	4 (44)	0.31
Apache II: mean (SD)	20.67 (4.7)	21.2 (5.3)	20.1 (4.3)	0.63
SOFA baseline mean (SD)	11.3 (2.6)	11.6 (2.9)	11 (2.4)	0.6
Sepsis focus <i>n</i> (%)				
Peritonitis	9 (50)	4 (44)	4 (44)	0.4
Biliary tract	4 (23)	2 (22)	3 (33)	
Urinary tract	5 (27)	3 (33)	2 (22)	
RIFLE score (%)				
Injury	28	33	22	0.5
Failure	72	64	78	
Vasoactive drugs (days), mean (SD)	4.9 (3.8)	4.5 (3.4)	5.2 (4.3)	0.72
IMV (days), mean (SD)	9.4 (8.8)	6.3 (8)	12.4 (8.8)	0.03
CRRT (days), mean (SD)	6 (6)	3.5 (1.9)	8.5 (7.6)	0.01
ICU LOS (days), mean (SD)	19.8 (16.8)	14.7 (16)	24.9 (17)	0.21
Hospital LOS (days), mean (SD)	36 (31)	32 (34)	39.5 (29)	0.64
ICU mortality (%)	38.9	44.4	33.3	0.5
Hospital mortality (%)	38.9	44.4	33.3	0.5

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SD standard deviation, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, IMV invasive mechanical ventilation, CRRT continuous renal replacement therapy, LOS length of stay, ICU intensive care unit

Table 2 Type of infection, microbiology findings, and initial empiric antibiotic treatment

	Sepsis focus	Microbiology findings	Empiric antibiotic treatment
Control patients			
Patient 1	Urinary tract	Negative	Meropenem plus vancomycin plus caspofungin
Patient 2	Urinary tract	<i>Escherichia coli</i>	Piperacillin–tazobactam
Patient 3	Urinary tract	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem
Patient 4	Biliary tract	<i>Escherichia coli/Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium</i>	Meropenem plus vancomycin
Patient 5	Peritonitis	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem plus vancomycin
Patient 6	Peritonitis	Mixed flora	Meropenem plus amikacin
Patient 7	Biliary tract	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem
Patient 8	Peritonitis	Negative	Meropenem
Patient 9	Peritonitis	<i>Enterococcus faecium, Candida albicans, Candida tropicalis</i>	Meropenem plus vancomycin plus anidulafungin
Toraymyxin treated patients			
Patient 1	Urinary tract	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem plus vancomycin
Patient 2	Peritonitis	<i>Escherichia coli/Enterococcus faecium/Bacteroides fragilis</i>	Piperacillin–tazobactam plus fluconazole
Patient 3	Biliary tract	<i>Escherichia coli/Streptococcus anginosus</i>	Piperacillin–tazobactam plus fluconazole
Patient 4	Peritonitis	<i>Escherichia coli</i>	Piperacillin–tazobactam plus fluconazole
Patient 5	Biliary tract	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem
Patient 6	Peritonitis	Mixed flora	Piperacillin–tazobactam
Patient 7	Peritonitis	Negative	Piperacillin–tazobactam
Patient 8	Urinary tract	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem
Patient 9	Peritonitis	Mixed flora	Piperacillin–tazobactam

noradrenaline decreased significantly compared to the baseline, but the decrease did not differ between groups. Changes in score SOFA between day 1 and day 5 did not differ between groups.

Table 4 reports the evolution of biological parameters in the two groups over the first 5 days. Lactate, C-reactive protein, procalcitonin, NGAL, and suPAR decreased significantly compared to the baseline, but did not differ between groups. Pro- and anti-inflammatory interleukins gradually decreased, but the decrease did not differ between groups.

Figure 1 shows the evolution of endotoxin plasma activity in the two groups from day 1 to day 5. At baseline, both groups had similar, elevated EAA values. On day 3, EAA had decreased significantly in both groups with respect to the baseline value, but on day 5, the decrease was significant only in the hemoperfusion group.

Discussion

This prospective study analyzed the clinical and biological effects of hemoperfusion with polymyxin B combined with CRRT in a homogenous population of patients with endotoxic septic shock and multiorgan failure who underwent invasive hemodynamic monitoring. We found that hemoperfusion with polymyxin decreased plasma endotoxin activity, but did not significantly improve clinical or biological parameters.

Many studies (mainly from Japan) have reported that hemoperfusion with polymyxin B decreased endotoxin levels [12–15, 17, 22]. Two large randomized trials, EUPHAS [18] and ABDOMIX [19], tested hemoperfusion with polymyxin B in critical patients, but did not analyze plasma endotoxin levels. In our study, where elevated plasma endotoxin was an inclusion criterion, patients who received hemoperfusion with polymyxin B had significantly decreased endotoxin levels at day 5 compared with the control group.

Unlike other studies, we found no improvement in multiorgan dysfunction, mortality, or biomarkers in patients who underwent hemoperfusion with polymyxin B compared to the control group. Various observational studies showed diverse benefits from hemoperfusion treatment, including improvement in respiratory and hemodynamic parameters, as well as increased survival. In contrast to Vincent et al. [16], who found improved cardiac and renal function, we found no differences in the improvement in organ failure between the hemoperfusion and control groups.

In a systematic review, Cruz et al. [17] concluded that hemoperfusion treatment was associated with improvements in mean arterial pressure, use of vasoactive drugs, PaO₂/FiO₂ ratio, and mortality. By contrast, the ABDOMIX study [19] and Iwagami et al.'s retrospective study [31] found no improvements. The EUPHRATES trial [21], a multicenter, placebo-controlled, blind trial in

Table 3 Clinical results

Patients in hemoperfusion group/control group	Day 1 (pretreatment) (n = 18) 9/9	Day 2 (posttreatment) (n = 16) 9/7	Day 3 (n = 15) 9/6	Day 4 (n = 15) 9/6	Day 5 (n = 15) 9/6
Respiratory data, mean (SD)					
PaO ₂ /FiO ₂ ratio					
Hemoperfusion group	260 (75)	260 (110)	242 (92)	222 (61)	251 (78)
Control group	209 (117)	218 (114)	247 (45)	215 (37)	185 (54)
HC0 ₃ (mmHg)					
Hemoperfusion group	17.4 (2.8)	22 (3)	25.4 (4.8)	28.6 (2.7)	28.6 (1.6)
Control group	16 (4.7)	24 (4)	26.7 (3.6)	28.6 (2.7)	29.7 (0.5)
pH					
Hemoperfusion group	7.3 (0.05)	7.4 (0.08)	7.4 (0.08)	7.5 (0.04)	7.5 (0.05)
Control group	7.2 (0.1)*	7.3 (0.12)	7.4 (0.04)	7.4 (0.04)	7.4 (0.06)
Hemodynamic data, mean (SD)					
MAP (mmHg)					
Hemoperfusion group	74.7 (8.4)	76.6 (14)	78.5 (11.2)	80.2 (15)	78.3 (11.7)
Control group	78.8 (13.4)	83.3 (15)	90.3 (9.5)	87.8 (14.4)	78.7 (10)
Noradrenaline (µg/kg/min)					
Hemoperfusion group	0.8 (0.5)	0.7 (0.7)	0.5 (0.6)	0.3 (0.7)	0.4 (0.8)
Control group	1.3 (0.7)	1.1 (1.2)	0.3 (0.6)	0.2 (0.4)	0.2 (0.3)
Dobutamine (µg/kg/min)					
Hemoperfusion group	1.5 (4.6)	3.2 (5.4)	3.1 (4.6)	2 (4.5)	2.1 (4.5)
Control group	0.5 (1.6)	–*	1.6 (4)	1.6 (4)	0.8 (2.0)
Central venous oxygen Saturat					
Hemoperfusion group	72 (6.5)	62 (12)	61.4 (5.5)	63.5 (8.6)	64.1 (15)
Control group	66 (8)	61 (8.6)	65.2 (7.7)	57.3 (9.9)	58.4 (5.3)
Cardiac index (L/min/m ²)					
Hemoperfusion group	3.3 (0.76)	2.6 (0.6)	3.2 (0.9)	3.1 (0.9)	3.8 (1.2)
Control group	3.3 (1.18)	2.5 (0.6)	2.6 (0.7)	2.7 (0.8)	2.5 (0.5)
ISVR (dynes/cm ⁻⁵ /m ²)					
Hemoperfusion group	1113.6 (430)	1468.8 (751)	1115.4 (420)	1097 (522)	1261 (699)
Control group	1689.9 (881)	2745.5 (1719)	2528.5 (585)*	2427 (483)*	2600 (400)
EVLWi (ml/kg)					
Hemoperfusion group	7.5 (3)	6.9 (2.7)	6.3 (1.8)	7 (2.7)	7.5 (4)
Control group	7.7 (3.5)	6.3 (1.8)	6.1 (1.7)	5.7 (1.9)	–
PVPI					
Hemoperfusion group	2.1 (0.6)	1.8 (0.7)	1.8 (0.57)	1.9 (0.7)	1.75 (0.75)
Control group	1.6 (0.1)	1.6 (0.2)	1.7 (0.3)	1.3 (0.2)	–
GEDVi					
Hemoperfusion group	950 (380)	965 (324)	872 (277)	832 (196)	978 (408)
Control group	1000 (392)	761 (348)	1107 (532)	809 (99)	–
Renal data, mean (SD)					
Serum creatinine (mg/dl)					
Hemoperfusion group	3.8 (2)	2.6 (1.2)	1.9 (0.9)	1.6 (0.6)	1.8 (0.8)
Control group	2.9 (1.3)	1.8 (1.2)	1.5 (0.9)	1.5 (1)	1.5 (0.9)
Azotemia (mg/dl)					
Hemoperfusion group	119 (36)	84 (33)	67.5 (28)	67 (28)	79 (37)
Control group	106 (38)	62 (19)	62 (19)	66 (30)	82 (41)

MAP mean arterial pressure, ISVR indexed systemic vascular resistances, EVLWi extravascular lung water index, PVPI pulmonary vascular permeability index, GEDVi global end-diastolic volume index

* $p < 0.05$

Table 4 Biological results

Patients in hemoperfusion group/control group	Day 1 (n = 18) 9/9	Day 2 (posttreatment) (n = 16) 9/7	Day 3 (n = 15) 9/6	Day 4 (n = 15) 9/6	Day 5 (n = 15) 9/6
Lactate (mg/dl), mean (SD)					
Hemoperfusion group	56.7 (33)	41.3 (32.7)	35.2 (34)	26.6 (10.4)	21.3 (14.2)
Control group	56.4 (26.7)	37.7 (26.3)	19.8 (7.5)	17 (3.8)	17 (3.8)
CRP (mg/dl), mean (SD)					
Hemoperfusion group	33.5 (10.7)	30.4 (14.9)	27.6 (19.5)	16.8 (9.7)	14.1 (7.8)
Control group	24.6 (10.3)	24.1 (10.3)	12.9 (5)	8.2 (5.7)	7.4 (9.3)
PCT (ng/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	83 (92)	43 (59)	33.2 (45.8)	19.9 (27.2)	17.7 (23)
Control group	71 (67)	40 (24)	27.9 (21.2)	12.7 (12.4)	6.1 (5.4)
Adren (nmol/l), mean (SD)					
Hemoperfusion group	17.8 (4.8)	10.9 (3.7)	7.2 (2.4)	5.6 (2.1)	6.4 (1.8)
Control group	17.7 (5.8)	12.3 (3.3)	6.7 (1.8)	4.1 (2)	4.8 (3.6)
IL-6 (ng/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	1115 (777)	387 (548)	317 (400)	94.5 (120)	367.8 (577)
Control group	8302 (6830)*	3698 (6285)	634 (1292)	9.8 (4.3)	19.2 (14.2)
IL-8 (pg/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	566.8 (291)	271 (278)	144 (88)	141 (118)	150 (126)
Control group	2766 (3684)	1412 (3090)	781 (1254)	29.4 (8.6)	40.6 (57)
IL-10 (pg/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	427.1 (339)	178.5 (122)	283.8 (287)	162.7 (164)	131.7 (198)
Control group	3411 (8650)	335 (361)	231 (323)	54.4 (47.4)	77 (95)
IL-1 β (pg/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	4.7 (1.8)	3.7 (0.93)	3.6 (0.6)	3.4 (0.4)	5.3 (3)
Control group	35.1 (90)	2.1 (1.5)	89 (195)	2.4 (1.5)	1.8 (1.5)
TNF α (pg/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	177.2 (111)	56.8 (26.7)	78.2 (108)	47.7 (36.5)	49.1 (51)
Control group	386 (493)	76.6 (72.8)	170 (355)	28.7 (20.7)	27.4 (8)
SuPAR (ng/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	23.1 (9.8)	24.5 (12)	24.9 (17.5)	21.8 (13.3)	16.1 (6.8)
Control group	34.2 (21.2)	24.8 (9.4)	23.8 (15.3)	18.2 (11.5)	15.3 (5.4)
NGAL (ng/ml), mean (SD)					
Hemoperfusion group	2331 (1028)	1725.2 (645)	1261 (382)	987 (346)	749 (197)
Control group	2264 (1444)	1284 (1037)	783 (671)	574 (593)	600 (674)

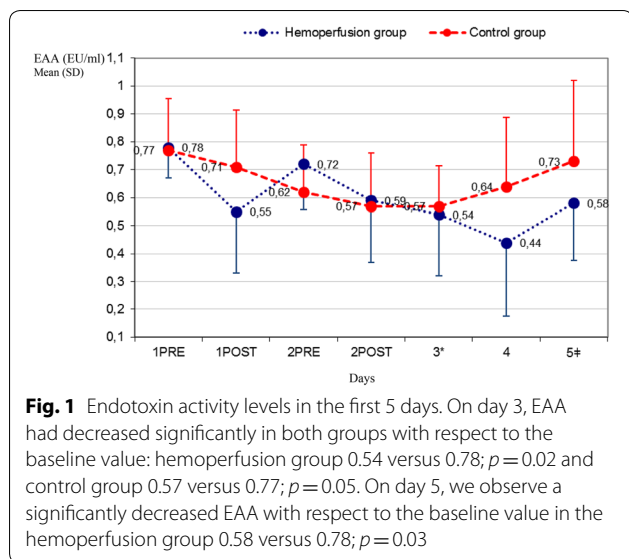
CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, Adren adrenomedullin

* $p < 0.05$

50 ICUs in the USA and Canada, randomized patients with septic shock and EAA > 0.6 to treatment with or without two sessions of hemoperfusion with polymyxin B. Although the initial results showed no reduction in overall mortality at day 28 in the treated group versus the control group, a post hoc analysis limited to the 244 patients with EAA between 0.6 and 0.9 (115 treated patients vs. 129 controls) found a significant reduction in absolute mortality (26.1% in the treated group vs. 36.8% in controls) and a relative mortality reduction of 30%. Romaschin et al. [32] suggest that current polymyxin B

filters are probably ineffective in patients with EAA > 0.9. In our study, all patients had initial EAA between 0.6 and 0.9, and none had EAA > 0.9 at inclusion.

After the publication of these trials in 2017, two systematic reviews were published. In the first, Chang et al. [33] found that polymyxin B hemoperfusion reduced mortality in selected patients with intermediate and high risk of disease severity. In the second, Fujii et al. [34] concluded that the treatment does not decrease mortality or the number of organ failures and should therefore not be used routinely.



Our study selected patients who met stringent inclusion criteria (septic shock probably due to gram-negative bacteria with elevated endotoxemia and multiorgan failure) and received homogeneous treatment, including CRRT. The mortality in our study (38.9%) is close to the range reported for similar patients in other studies. Microbiology studies confirmed that infections were predominantly due to gram-negative microorganisms. All patients received appropriate empirical treatment with broad-spectrum antibiotics and early source control. The same procedures were carried out in all patients who received hemoperfusion with polymyxin B, and no complications of this treatment were observed. Our failure to find clinical improvements with hemoperfusion with polymyxin B is likely due to the small sample size limiting the statistical power. Furthermore, concomitant CRRT might mask the effect of hemoperfusion with polymyxin B.

A systematic review of 41 recent articles dealing with the removal of cytokines with extracorporeal techniques found that standard hemofiltration was generally poor at removing cytokines and that high cut-off hemofiltration techniques with large-pore filters were consistently better [35]. Although the technique used in our study was standard hemofiltration, we found a significant decrease in cytokines in both groups, probably derived from the global effect of the treatment administered. In 2009, Payen et al. [6], analyzing several cytokines (IL-6, IL-1ra, and MCP-1) in patients with septic shock randomized to early CRRT or no CRRT, found no differences between the two groups regarding the decrease in cytokines. Analyzing cytokines in patients in the ABDOMIX study,

Coudroy et al. [36] found no differences between patients treated with hemoperfusion with polymyxin B and controls. Thus, it seems likely that the decrease seen in both groups in our study was due to the overall effects of treatment rather than to CRRT alone.

Although CRRT techniques have long been used in the treatment of septic shock, the best modality, dose, and time to start remain unclear. In our study, in which 72% of patients had baseline RIFLE scores of Failure, CRRT consisted of hemofiltration at a dose of 35 ml/kg/h and was started within the first 24 h of septic shock. Recently, the ELAIN [37] and AKIKI [5] studies found differences in survival in relation to whether CRRT was initiated early or late. Another recent study found very early onset was associated with poorer outcome due to incorrect dosing of antibiotics [38] and side effects. Studies testing high dialysis flows (> 50 ml/kg/h) in septic patients have failed to find improvements in outcomes [4, 6, 7], and the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines [39] recommend prescribing an effluent volume of 30–35 ml/kg/h to achieve a flow of 20–25 ml/kg/h. Within the overall management of septic patients, it is difficult to discern the specific effects of CRRT on outcomes.

To our knowledge, no published studies have prospectively compared septic patients undergoing CRRT and polymyxin B hemoperfusion versus patients undergoing CRRT alone. CRRT might influence the effects of polymyxin B hemoperfusion, thus making it difficult to find significant differences between the two groups. Moreover, the reduction in mortality achieved with improvements in the overall management of septic patients also makes it more difficult to find relevant differences related to specific treatments.

Our study has some important limitations. Patients were not randomized to the hemoperfusion and control groups. Nevertheless, to minimize the selection bias, we included all patients consecutively according to stringent inclusion criteria and applied homogeneous treatment protocols; moreover, the demographic, clinical, and hemodynamic parameters were similar in the two groups. Another limitation is that the inclusion criterion requiring patients to need CRRT might have delayed the initiation of hemoperfusion. Starting hemoperfusion treatment alone would have allowed earlier initiation of hemoperfusion, as in the recently EUPHRATES study [21], where the mean time to starting hemoperfusion was 4 h. However, when our study was designed, our ethics committee deemed the evidence supporting early hemoperfusion insufficient. Nevertheless, our inclusion criterion for CRRT was a RIFLE score of Injury or worse, and 88% of patients started CRRT (with or without hemoperfusion) within 24 h of ICU admission,

which is similar to the inclusion criteria of the EUPHAS study [18]. Finally, the early death of three patients in the control group resulted in missing values that could have affected some of our results (mortality, length of mechanical ventilation and CRRT, values of endotoxin and cytokines).

Most studies published on the treatment with polymyxin B do not analyze endotoxin activity levels, and those that do only do not present a control group to compare. In this study, we analyzed the EAA in both groups, which does not measure the absolute value of plasma endotoxins. Clearly, endotoxin levels decreased faster in patients who received hemoperfusion with polymyxin B than in those treated with CRRT alone. Since the filter used for CRRT (AN69) has a very low endotoxin adsorption capacity, we can infer that the decrease in endotoxin in the hemoperfusion group was a consequence of the polymyxin B cartridge. On the other hand, although the hemoperfusion group had lower EAA values than the control group on day 3, the two values are similar. These findings are very similar to those of the recent EUPHRA-TES study, probably because the EAA is an inadequate reflection of the absolute endotoxin value.

Taken together with the results of recently published trials, our results suggest that further studies are necessary to clarify the efficacy of hemoperfusion with polymyxin B, especially in patients with elevated blood endotoxin level and multiorgan failure.

Conclusions

Hemoperfusion with polymyxin B decreases blood endotoxin levels, although we found no improvement in clinical and biological parameters. Further studies in larger samples of specific patient populations are necessary to assess the efficacy of polymyxin B hemoperfusion.

Additional file

Additional file 1. Biomarkers analysis methods.

Abbreviations

EAA: Endotoxin activity assay; CRRT: Continuous renal replacement therapy; CRP: C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; AKI: Acute kidney injury; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-Stage Kidney Disease; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; SuPAR: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor.

Authors' contributions

All authors contributed to the elaboration of this manuscript. AN, RF, and AA designed and coordinated the study. AN, GGo, and GGi ordered and applied the toramycin treatment. MLM and JM included patients and collected data. DS performed the statistical analysis. AN, RF, and AA analyzed the results and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Critical Care Center, Parc Tauli Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain. ² CIBER Respiratory Diseases, Madrid, Spain. ³ Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain. ⁴ Department of Intensive Care, Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, Spain. ⁵ Unitat de Suport a la Investigació Clínica, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain. ⁶ Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona, Spain. ⁷ Epidemiology and Assessment Unit, Fundació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain.

Acknowledgements

The author gratefully acknowledges all the nurses and the physicians of the ICU at the Hospital de Sabadell for their contributions in the care of the study patients.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Our centers' ethics committees approved the study protocol (CIR09065/CEAAH 2407), and all patients provided written informed consent.

Funding

This study was supported by an unrestricted, investigator-initiated, research grant from Toray Industries. Toray Industries had no role in the conception, design, or conduct of the study; collection, management, analysis, interpretation, or presentation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 12 August 2018 Accepted: 30 November 2018

Published online: 07 December 2018

References

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
2. Opal SM. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis. *Int J Med Microbiol*. 2007;297:365–77.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
4. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7–20.
5. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122–33.
6. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaud E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:803–10.

7. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1535–46.
8. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care.* 2011;15:205.
9. Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, Paice J, Foster DM, Walker PM, Marshall JC. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods.* 1998;212:169–85.
10. Marshall JC, Walker PM, Foster DM, Harris D, Ribeiro M, Paice J, et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care.* 2002;6:342–8.
11. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004;190:527–34.
12. Aoki H, Kodama M, Tani T, Hanasawa K. Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg.* 1994;167:412–7.
13. Ronco C, Brendolan A, Dan M, Piccinini P, Bellomo R, De Nitti C, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S148–55.
14. Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin-B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher.* 1998;2:3–12.
15. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial.* 2003;7:108–14.
16. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005;23:400–5.
17. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis; a systematic review. *Crit Care.* 2007;11:R47.
18. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:2445–52.
19. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:975–84.
20. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41:2209–20.
21. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster D, Klein DJ, Marshall J, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level. The EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455–63.
22. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin b-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/507539>.
23. Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J Surg.* 2001;25:660–8.
24. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial Transplant.* 2003;32:602–7.
25. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:405–12.
26. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, et al. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur Surg Res.* 2009;42:109–17.
27. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, Popov D, Plyushch M, Popok Z. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 2014;37:299–307.
28. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, Popov D, Plyushch M, Rogalskaya E, Nazarova H. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014;37:39–46.
29. Bobek I, Gong D, De Cal M, Cruz D, Chionh CY, Haapio M, et al. Removal of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by extracorporeal therapies. *Hemodial Int.* 2010;14:302–7.
30. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013;39:1945–52.
31. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Postoperative polymyxin b hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:1187–93.
32. Romaschin A, Obieuz-Foster C, Shoji H, Klein D. Novel insights into the direct removal of endotoxin by polymyxin B hemoperfusion. *Blood Purif.* 2017;44:193–7.
33. Chang T, Tu YK, Lee CT, Chao A, Huang CH, Wang MJ, Yeh YC. Effects of Polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45:e858–64.
34. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Furukawa TA, Featherstone R, Doi K, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44:167–78.
35. Atan R, Crosbie DC, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Ren Fail.* 2013;35:1061–70.
36. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by polymyxin-B hemoperfusion of inflammatory response related to severe peritonitis. *Shock.* 2017;47:93–9.
37. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2190–9.
38. Bellomo R, Kellum J, Ronco C, Wald R, Martensson J, Middel M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>.
39. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, Barsoum R, Burdman E, Goldstein S, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–126.



SPECIAL ARTICLE

Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients



D. Daga Ruiz^a, F. Fonseca San Miguel^b, F.J. González de Molina^{c,*}, A. Úbeda-Iglesias^d, A. Navas Pérez^e, R. Jannone Forés^f

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus de Teatinos, S/N, 29010 Málaga, Spain

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Araba, Calle Olaquibel, 29, 01004 Vitoria-Gasteiz, Spain

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaça Dr. Robert 5, 08220 Terrassa, Spain

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Punta de Europa, Crta. Getares, S/N, 11207 Algeciras, Spain

^e Servicio de Medicina Intensiva. Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Spain

^f Servicio de Medicina Intensiva, Hospital La Fe, Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia, Spain

Received 23 August 2016; accepted 28 October 2016

Available online 3 January 2017

KEYWORDS

Plasmapheresis;
Blood component
removal;
Endotoxins/isolation
and purification;
Hemoperfusion;
Polymyxins/therapeutic
use;
Critical care

PALABRAS CLAVE

Plasmaféresis;
Eliminación de
componentes
sanguíneos;
Endotoxinas;

Abstract Plasmapheresis is an extracorporeal technique that eliminates macromolecules involved in pathological processes from plasma. A review is made of the technical aspects, main indications in critical care and potential complications of plasmapheresis, as well as of other extracorporeal filtration techniques such as endotoxin-removal columns and other devices designed to eliminate cytokines or modulate the inflammatory immune response in critical patients.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Plasmaféresis y otras técnicas de depuración extracorpórea en pacientes críticos

Resumen La plasmaféresis es una técnica extracorpórea mediante la cual se procede a la eliminación de macromoléculas del plasma que se consideran mediadores de procesos patológicos. En este artículo se revisan los aspectos técnicos, las principales indicaciones en las patologías que suelen motivar ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y las potenciales

* Corresponding author.

E-mail address: fgonzalez@mutuaterrassa.es (F.J. González de Molina).

Hemoperfusión;
Polimixina/uso
terapéutico;
Cuidados críticos

complicaciones de la plasmaféresis. Así mismo, se incluye una revisión de otras técnicas de depuración extracorpórea, tales como las columnas de fijación de endotoxinas y otros procedimientos que persiguen la eliminación de citoquinas o la inmunomodulación del proceso inflamatorio en el paciente crítico.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Plasmapheresis in critical patients

Abel et al.¹ performed the first plasmapheresis procedure in 1914. In the 1970s, plasmapheresis was increasingly used to treat various conditions,² but it was not until the 1990s that a consensus was reached about the specific but limited number of diseases for which it confers a definite benefit.³

In plasmapheresis, the plasma is separated from the blood and is processed to selectively eliminate some of its components. After processing, the plasma is reinfused. Plasma exchange is defined as the procedure in which the plasma is separated from the blood and replaced by a replacement fluid. In clinical practice, the terms plasmapheresis and plasma exchange are used synonymously, although in the vast majority of occasions, the plasma separated from the whole blood is eliminated and replaced with the same volume of another solution.

The exact mechanism through which plasmapheresis exerts its therapeutic effect is unknown, although it seems likely that plasmapheresis could work by eliminating pathologic substances from the plasma or decreasing their concentration. These harmful substances can include antibodies, immunocomplexes, monoclonal proteins, cryoglobulins, complement components, lipoproteins, toxins bonded to proteins, and other, unknown substances.

Indications

Plasmapheresis has been used to treat diverse pathologies, especially in the fields of neurology, hematology, and rheumatology, although the grade of evidence for these treatments varies. The American Society for Apheresis (ASFA)⁴ periodically revises the indications for plasmapheresis and classifies them according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria.⁵ Table 1 shows the Grade I indications (first-line therapy) and the Grade II indications (established second-line therapy). Table 2 lists the most relevant pathologies that could require therapeutic plasmapheresis in critical care patients, as well as the modality, clinical context, category, and grade of recommendation.

Technical aspects

For most indications, the goal is to exchange from 1 to 1.5 times the volume of plasma, which is usually estimated with the following formula:

Estimated plasma volume(L)

$$= 0.07 \times \text{weight(kg)} \times (1 - \text{hematocrit}^*).$$

$$*\text{Hematocrit} = \frac{\%[\text{hematocrit}]}{100}$$

Methods of separation

The methods used to separate the plasma from the blood can be divided into centrifugation and filtration. Centrifugation is the older method, based on the separation of cellular elements from the plasma by rapid spinning, in which centrifugal force separates the different components according to their density, size, and molecular weight. This method has the advantage that there is no upper limit to the molecular weight of the substances to be separated out. It makes it possible to perform cytophoresis, in which cells of interest can be removed for therapeutic purposes or for later donations. The main drawback of centrifugation is the risk of thrombocytopenia. Moreover, it requires anticoagulation with citrate, so it can lead to hypocalcemia. Centrifugation is the method used by blood banks; it requires sophisticated difficult-to-transport equipment that limits its use in therapeutic apheresis in critical care environments.

In filtration, the cellular components of blood are separated from the plasma by passing the blood through a filter with large pores (0.2–0.7 μm) that extracts molecules weighing up to 3 million Da. The mechanism of separation consists of applying pressure to transfer the blood across a synthetic membrane that is highly permeable due to the large size of its pores. This membrane is the central element of an extracorporeal circuit, similar overall to those used in intensive care units (ICU) for other purification treatments such as continuous renal replacement therapy (CRRT) or extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system (MARS®). This approach requires a central venous catheter and anticoagulation with heparin. The advantages of filtration include the low risk of thrombocytopenia and the possibility of eliminating more plasma in less time. This approach also enables double filtration or cascade filtration in which the first filter separates the plasma, which is in turn passed through a second filter that has the capacity to selectively separate out certain molecules through filtration or adsorption.

Vascular access

Vascular access and blood flow through the extracorporeal circuit are fundamental for the success of the procedure. Vascular access can vary depending on the

Table 1 Category I–II ASFA indications for therapeutic plasma exchange.*Category I ASFA: Indications for therapeutic plasma exchange (first-line therapy)*

Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy/Guillain–Barre syndrome
 ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Granulomatosis with polyangiitis; and microscopic polyangiitis)
 Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture’s syndrome)
 Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
 Focal segmental glomerulosclerosis (Recurrent in transplanted kidney)
 Hyperviscosity in monoclonal gammopathies (Symptomatic/Prophylaxis for rituximab)
 Liver transplantation (Desensitization, ABOi LD)
 Myasthenia gravis (Moderate-severe/Pre-thymectomy)
 N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis
 Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab
 Renal transplantation, ABO compatible (Antibody-mediated rejection/Desensitization, LD)
 Renal transplantation, ABO incompatible (Desensitization, LD)
 Thrombotic microangiopathy, complement mediated (Factor H autoantibodies)
 Thrombotic microangiopathy (ticlopidine drug associated)
 Thrombotic thrombocytopenic purpura
 Wilson’s disease (Fulminant)

Category II ASFA: indications for therapeutic plasma exchange (established second-line therapy)

Acute disseminated encephalomyelitis
 Autoimmune hemolytic anemia (severe cold agglutinin disease)
 Cardiac transplantation (desensitization)
 Catastrophic antiphospholipid syndrome
 Cryoglobulinemia (symptomatic/severe)
 Familial hypercholesterolemia (homozygotes with small blood volume)
 Hashimoto’s encephalopathy: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis
 Hematopoietic stem cell transplantation, ABO Incompatible (Major HPC, Marrow/Major HPC, Apheresis)
 Lambert–Eaton myasthenic syndrome
 Multiple sclerosis (acute CNS inflammatory demyelinating)
 Myeloma cast nephropathy
 Neuromyelitis optica spectrum disorders (Acute)
 Mushroom poisoning
 Paraproteinemic demyelinating neuropathies/chronic acquired demyelinating polyneuropathies (IgG/IgA; IgM)
 Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (exacerbation)
 Renal transplantation, ABO incompatible (antibody mediated rejection)
 Systemic lupus erythematosus (severe)
 Vasculitis (HBV-PAN)
 Voltage-gated potassium channel antibodies

ASFA, American Society for Apheresis; CNS, central nervous system; HBV-PAN, hepatitis B-polyarteritis nodosa; LD, living donor; HPC, hematopoietic progenitor cells.

plasmapheresis technique, the condition being treated, and/or the duration of the treatment. In plasmapheresis by intermittent centrifugation and short-term procedures, peripheral venous accesses that provide blood flow of 50–90 ml per minute can be used. In acute processes, the most frequently used accesses are temporary central venous catheters that provide blood flow of at least 70 ml per minute, making it possible to complete the procedure in 3–4 h. In conditions that require chronic treatment with plasmapheresis, permanent external vascular access or arteriovenous fistulas can be used. For plasmapheresis procedures indicated in critical patients by plasma filtration, where renal dysfunction and other organ failures are probably also present, temporary central venous catheters with a double lumen are the first choice for venous access, and they can also be used for other extracorporeal support techniques.

Anticoagulation

Apheresis procedures require anticoagulation to prevent clots from forming in the extracorporeal circuit. Citrate, unfractionated heparin, and hirudin are all used for anticoagulation, although unfractionated heparin has long been the anticoagulant of choice for filtration plasmapheresis in ICUs. It is usually administered with an initial intravenous bolus of 40–60 UI/kg followed by continuous infusion of 20 UI/kg/h to maintain the activated partial thromboplastin time (aPTT) between 180 and 220 s throughout the treatment.⁶ These doses are usually higher than those required for CRRT because a significant portion of the heparin is extracted together with the plasma. It is important to note that the loss of coagulation factors derived from the negative balance between the plasma extracted and the replacement fluid can result in a greater anticoagulant effect than might otherwise be predicted. In patients

Table 2 Indications for plasmapheresis in critical patients.

Indications for plasmapheresis in critical patients		Category/grade	Method	Replacement fluid and dose	Factors eliminated
Thrombotic thrombocytopenic purpura ⁶⁰	This systemic thrombotic disease mostly affects small vessels. It is caused by decreased activity of the metalloprotease ADAMTS13 in plasma, which is responsible for the fragmentation of high molecular weight multimers of the Von Willebrand factor. Plasmapheresis has enabled the high mortality to be reduced to <10%.	I/1A	Plasmapheresis must be started urgently, preferably within 4–6 h after diagnosis. It is done daily until a response is achieved (platelet count > 150 × 10 ⁹ /L, LDH in normal range, increased hemoglobin, and disappearance of signs and symptoms), which usually takes 7–8 days.	Fresh frozen plasma. Plasma volume treated: 1–1.5.	Enables the elimination of antibodies against ADAMTS13 ⁶¹ and the replacement of this metalloprotease through the contents of the fresh frozen plasma.
Hemolytic-uremic syndrome (HUS) ⁶²	HUS is characterized by microangiopathic (Coombs-negative) hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney damage. The typical type is related with Shiga-toxin-producing <i>E. coli</i> . Atypical types are related with genetic mutations and polymorphisms involving complement-regulating proteins causing endothelial damage. Eculizumab has been associated with improvements in renal function and the interruption of plasma therapy. ⁶³	I/2C: Anti-Factor H autoantibodies. III/2C: Mutations affecting complements. III/1C: Membrane cofactor protein mutations.	TPE for atypical HUS should be started urgently. After urgent TPE, continue with 5 sessions daily, then 5 sessions per week for 2 weeks, and finally 3 sessions per week for 2 weeks, evaluating the outcome on the 33rd day.	Plasma or albumin. Plasma volume treated: 1–1.5.	Elimination of circulating mutant antibodies or complement regulators, and replacement of the absent or defective regulators.
Waldenstrom's macroglobulinemia (monoclonal gammopathy). ⁶⁴	Lymphoplasmacytic lymphoma associated with the production of more than 3 g/dl immunoglobulin monoclonal IgM (protein M) in the plasma, which results in increased blood viscosity.	I/1B: Symptomatic. I/1C: Prophylaxis for rituximab.	Start in function of symptoms. Neurologic deterioration (stupor or coma) in the absence of intracranial bleeding requires urgent TPE. Daily until symptoms disappear (1–3 procedures), then every 1–2 weeks in function of symptoms.	Albumin. Plasma volume treated: 1–1.5.	Decrease in IgM (30–50%), associated with decreased plasma viscosity and increased capillary flow. Should be administered together with chemotherapy to reduce IgM production.

Table 2 (Continued)

Indications for plasmapheresis in critical patients		Category/grade	Method	Replacement fluid and dose	Factors eliminated
Guillain-Barré syndrome ⁶⁵	This acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy courses with flaccid paralysis affecting the peripheral motor and sensory nerves.	I/1A: First line. III/2C: If done after IgIV	Compared to isolated support measures, TPE can accelerate motor recovery, decrease time under mechanical ventilation, and hasten improvement. For axonal involvement, TPE reportedly yields greater improvement than IgIV. 5–6 sessions on alternate days for 7–14 days.	5% albumin. Plasma volume treated: 1–1.5.	Autoimmune disease mediated by antibodies against the myelin in peripheral nerves.
Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) ⁶⁶	This acute monophasic demyelinating inflammatory disease that affects the white matter of the CNS normally occurs after a viral or bacterial infection or vaccination.	II/2C: Corticoids are considered the first-line treatment.	TPE should be considered in patients with severe ADEM that does not respond to corticoid treatment and in those in whom corticoid treatment is contraindicated. 3–6 sessions on alternate days.	5% albumin. Plasma volume treated: 1–1.5.	Transient autoimmune response against myelin or other autoantigens. Acts by eliminating the presumptive autoantibodies generated as well as by immunomodulation.
Myasthenia gravis (MG) ⁶⁷	Autoimmune disease characterized by weakness and fatigue on repetitive physical activity. The causal antibody is generally directed against the acetylcholine receptor (anti-AChR) on the surface of the postsynaptic motor terminal, but MG can also be caused by other antibodies.	I/1B: Moderate-Severe. I/1C: Pre-thymectomy.	Especially indicated in myasthenic crises, in the perioperative period in thymectomy, or as an adjuvant to immunotherapy. Can be more efficacious than IgIV in patients with MuSK ⁶⁸	5% albumin. Usually 5 procedures done between 7 and 14 days.	Eliminates circulating antibodies and is effective in both seropositive patients (anti-AChR) and seronegative patients (other antibodies).
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Granulomatosis with polyangiitis; and microscopic polyangiitis) ⁶⁹	There is rapid loss of renal function with the histologic finding of crescent formation in over 50% of glomeruli. GPA, more often associated with c-ANCA, and MPA, more often associated with p-ANCA, are related systemic vasculitides, with ANCA positivity and similar outcomes.	I/1A: Dialysis dependence I/1B: DAH	The current management is combination therapy with high-dose corticosteroids and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide and rituximab). ⁷⁰ Trials suggest that TPE is most beneficial in patients with dialysis-dependency (at presentation) and offers no benefit over immunosuppression in milder disease. ⁷¹ RCTs of TPE in patients with RPGN and DAH have not been conducted. However, retrospective case series reported effective management of DAH in GPA/MPA. ⁷²	5% albumin; plasma when DAH present. Plasma volume treated: 1–1.5, Daily or every other day	Removes disease-associated molecules and therefore interrupts antineutrophil antibody (ANCA)-associated vasculitis.

Table 2 (Continued)

Indications for plasmapheresis in critical patients		Category/grade	Method	Replacement fluid and dose	Factors eliminated
Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome) ⁷³	It is mediated by anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibodies directed against a domain of the $\alpha 3$ chain of Type IV collagen, causing activation of the complement cascade, resulting in tissue injury due to a classic Type II reaction. Only alveolar and GBM are affected; therefore, symptoms include crescentic or rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH).	I/1B: Dialysis independence I/1C: DAH	Treatment includes the combination of TPE, cyclophosphamide, and corticosteroids. It is critical that TPE be implemented early in the course of anti-GBM. Several series have demonstrated that most patients with creatinine less than 6.6 mg/dL recover renal function with treatment.	Albumin; in the setting of DAH, plasma should be used for part or whole of the replacement fluid. Plasma volume treated: 1–1.5, Daily or every other day.	Rapid reduction in anti-glomerular-basement-membrane (GBM) antibody levels.
Cryoglobulinemia ⁷⁴	Cryoglobulins are immunoglobulins that reversibly precipitate below body temperature. The aggregates of cryoglobulins can deposit on small vessels and cause damage by activating complement and recruiting leukocytes. Cryoglobulinemia is associated with a wide variety of diseases. Severe symptoms include glomerulonephritis, neuropathy, and systemic vasculitis.	II/2A: Severe/symptomatic	Management is based on the severity of symptoms and treating the underlying disorder. Double or cascade filtration and cryoglobulinapheresis have also been used to treat cryoglobulinemia.	5% albumin, Plasma volume treated: 1–1.5. Every 1–3 daily.	Removes cryoglobulins efficiently.

DAH, diffuse alveolar hemorrhage; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; RCT, randomized control trial; TPE, therapeutic plasma exchange.

with a high risk of bleeding, the dose of anticoagulants must be considerably lower. Other authors consider that the administration of anticoagulants during plasmapheresis by membrane filtration is unnecessary.⁷ No published studies have looked at the risk to benefit ratio of the common practice of circuit anticoagulation, therefore further research should be conducted. In recent years, regional anticoagulation with citrate has been proposed as a new therapeutic strategy to maintain the permeability of the extracorporeal circuits, preventing early clotting and minimizing the systemic effects in the patient.⁸

Replacement fluids

The characteristics of the replacement fluid will depend on the type of disease for which the treatment is being done. The volume of plasma extracted is replaced with a replacement solution with an appropriate electrolyte composition and colloid osmotic activity. The volume of replacement fluid must always be the same as that of the effluent obtained. In adults, the effluent can be replaced with crystalloid solutions only if the volume extracted is less than 1000 ml. When a larger volume is extracted, it is essential to use colloids, with 4–5% human albumin being the colloid of choice. For this purpose, 20% human albumin is diluted with crystalloids or polyelectrolyte solutions. Currently, pasteurized liquid plasma proteins have the advantage of being sold in 500 ml bottles, which are more economical and do not need to be manipulated; for these reasons, they have practically supplanted diluted 20% albumin as a replacement fluid.⁹ In patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, coagulation factor deficiencies, or immune deficiencies, fresh frozen plasma must be used. Supplementation with intravenous immunoglobulin after plasmapheresis has been advocated to counteract progressive immunoglobulin depletion, but this provides only transient increases in levels, and is of questionable benefit.

Table 3 lists the advantages and disadvantages of the different replacement fluids.

Complications of plasmapheresis

Plasmapheresis is an extracorporeal purification technique that has many indications with different grades of evidence. It is generally well tolerated and safe. The rate of complications ranges from 5% to 12% (Table 4). The most common symptoms are paresthesias, muscle cramps, hypotension, and urticaria and other anaphylactoid reactions. Most complications are mild (i.e., they do not require intervention) or moderate (i.e., they require intervention, but the plasmapheresis treatment can be completed). Severe complications (i.e., those that require plasmapheresis treatment to be discontinued) represent only 0.8% of cases.¹⁰ Although eight deaths have been reported in the more than 15,000 plasmapheresis treatments done,¹¹ many of these occurred in patients with severe disease and the plasmapheresis procedures were not in themselves the precipitating cause. In the most recent literature, no deaths related to the technique have been detected.^{10,12,13}

Table 3 Advantages and disadvantages of replacement fluids.

Replacement fluid	Advantages	Disadvantages
Crystalloid solutions	Inexpensive No side effects No risk of infection	Do not maintain oncotic pressure.
Synthetic expanders	Inexpensive No side effects No risk of infection	Short half-life Depletion of plasma proteins
5% albumin (pasteurized liquid plasma proteins)	Low incidence of side effects No risk of infection It is stable at room temperature and can be given without regard to blood type Iso-oncotic with plasma	Sometimes causes hypotension or nausea Depletion of plasma proteins
Fresh frozen plasma	No depletion of plasma proteins Provides iso-oncotic coagulation factors	Expensive Risk of transmitting infections Allergic reactions/side-effects ABO compatibility

Complications related with hypocalcemia

The citrate administered as an anticoagulant for plasmapheresis binds with calcium and can lead to symptoms of hypocalcemia. Likewise, fresh frozen plasma contains a high proportion of citrate,¹⁴ so if it is administered as a replacement fluid, it can cause the same effect. Administering albumin as a replacement fluid can also lead to hypocalcemia due to direct calcium sequestration.¹⁴ The symptoms include paresthesias around the mouth and extremities, dizziness, muscle cramps, nausea, and vomiting. Severe cases can lead to prolongation of the QT interval, arrhythmias, chest pain, seizures, and hypotension. To reduce the incidence of these complications, intravenous calcium can be administered prophylactically and/or the amount of citrate perfused can be reduced.¹⁵

Table 4 Complications of plasmapheresis^{12,13}

Symptoms	Percentage (%)
<i>Urticaria</i>	0.7–12
<i>Paresthesias</i>	1.5–9
<i>Muscle cramps</i>	0.4–2.5
<i>Nausea</i>	0.1–1
<i>Hypotension</i>	0.4–4.2
<i>Chest pain</i>	0.03–1.3
<i>Arrhythmias</i>	0.1–0.7
<i>Anaphylactoid reactions</i>	0.03–0.7
<i>Bronchospasm</i>	0.1–0.4
<i>Seizures</i>	0.03–0.4
<i>Cerebrovascular ischemia</i>	0.03–0.1
<i>Pulmonary edema/Respiratory failure</i>	0.2–0.3
<i>Myocardial ischemia/Infarct/Shock</i>	0.03–1.5
<i>Pulmonary embolism</i>	0.1
<i>Metabolic alkalosis</i>	0.03
<i>Hepatitis</i>	0.7
<i>Hemorrhage</i>	0.06–0.2
<i>Hemolysis</i>	0.01
<i>Related with vascular access</i>	
Thrombosis/Hemorrhage	0.02–0.7
Infection	0.06–0.3
Pneumothorax	0.04–0.1
Mechanical	0.08–4

Although there are many guidelines for the administration of intravenous calcium,^{11,16,17} one simple approach is to administer a 10 ml bolus of 10% calcium gluconate every hour during the plasmapheresis procedures.¹⁴

Coagulation disorders and other hematologic complications

Depletion coagulopathy. After a plasmapheresis session, the serum levels of most coagulation factors decrease by about 60% when albumin is used as the replacement fluid. These levels are recovered in two phases: During the first 4 h after the plasmapheresis session, there is a rapid increase that depends on the reestablishment of an equilibrium between the extravascular and intravascular compartments; in the following days, there is a slower increase that depends on the resynthesis of the coagulation factors.¹⁸ The prothrombin time (PT) increases by 30% and the aPTT doubles immediately after treatment. The aPTT returns to the normal range within 4 h after the plasmapheresis session, and the PT returns to the normal range within the following 24 h.¹⁵ The depletion of coagulation factors is more pronounced when 3–5 sessions are done in the same week, in which case total recovery can take several days.¹⁸ Despite the depletion of coagulation factors, the incidence of bleeding is low. To minimize the risk of bleeding, when 5 plasmapheresis sessions with albumin as the replacement fluid are done in a short time, it is recommended to administer 500–1000 cc of fresh frozen plasma as the replacement fluid at the end of the session. This approach is more useful in patients with a greater risk of bleeding, such as those who have just undergone surgery or renal biopsy, those who need to have an intravascular catheter implanted or exchanged, or those whose underlying

disease implies an increased risk of bleeding (Goodpasture syndrome or Wegener's granulomatosis).^{13,15}

Thrombocytopenia. Thrombocytopenia during plasmapheresis can be caused by multiple factors. It is most common when centrifugation is used instead of filtration. It can also be caused by the direct loss of platelets in the plasma extracted or by plasma filter clotting.¹⁵ If heparin is used for anticoagulation, we should always consider the possibility of heparin-induced thrombocytopenia.¹⁹

Hemolysis. The incidence of hemolysis is very low; it is estimated at <0.01% of all treatments.¹² When centrifugation is used for plasmapheresis, hemolysis can occur when the system is unduly primed with a hypotonic fluid. When filtration is used for plasmapheresis, hemolysis can occur when the pressure across the membrane is high. When the pressure surpasses 50 mmHg, a plateau is reached in the filtration of the plasma and the increase in pressure across the membrane is not accompanied by an increase in the transfer of masses, increasing the risk of hemolysis.²⁰

Thrombosis. When albumin is used as the replacement fluid, the levels of antithrombin III (AT-III) drop. AT-III levels 24 h after the session are 85% of the initial levels and can need 48–72 h to recover completely.¹⁸ The incidence of thrombotic events is very low, but cases of pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke have been reported.¹⁵

Complications due to the replacement fluids

Administering fresh frozen plasma as a replacement fluid can give rise to anaphylactic reactions such as fever, stiffness, urticaria, pruritus, bronchospasm, hypotension, and laryngeal edema.¹⁴ Anaphylactic reactions to albumin are much rarer; they can be associated with the formation of antibodies to polymerized albumin or they can develop in patients on angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.¹⁵ Most anaphylactic reactions are mild to moderate; only 0.1% of cases are classified as severe.¹³ Due to the relatively high incidence of anaphylactic reactions, patients who need plasmapheresis with massive fluid replacement with fresh frozen plasma (e.g., those with thrombotic thrombocytopenic purpura) are often pretreated with 50 mg of intravenous diphenhydramine.²¹ In patients with previous reactions to fresh frozen plasma in whom fresh frozen plasma must be used as the replacement fluid (e.g., those with thrombotic thrombocytopenic purpura), prophylaxis can be administered, with 50 mg oral prednisone 13 h, 7 h, and 1 h administered before the plasmapheresis session, 50 mg oral diphenhydramine administered 1 h before the session, and 25 mg ephedrine administered 1 h before the session.²² If a severe reaction occurs, with refractory hypotension, severe bronchospasm, or laryngeal edema, the usual medical treatment and ICU support for anaphylactic shock must be administered. ACE inhibitors must be suspended at least 24 h before any plasmapheresis procedure.²³

Risk of infection

When albumin is the replacement fluid, the risk of an infection associated with plasmapheresis is due to the depletion of immunoglobulins (Ig). Replacing plasma with albumin results in a 60% decrease in Ig levels, and multiple plasmapheresis sessions in short time periods will lead to a drop

in Ig levels that can persist for several weeks.²¹ Given that the depletion of Ig can worsen the patient's ability to fight infection, it is recommendable to restore the normal Ig levels with the intravenous infusion of 400 mg/kg in patients who develop severe infections in the period after plasmapheresis.¹⁵ When fresh frozen plasma is the replacement fluid, the risk of an infection associated with plasmapheresis is due to viral transmission. The estimated risk of transmission is 1–2 for every million units transfused for the human immunodeficiency virus and for the hepatitis C virus, and 1 for every 200,000–500,000 units transfused for the hepatitis B virus.²⁴

Transfusion-related acute lung injury

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is characterized by the development of acute respiratory failure with non-cardiogenic pulmonary edema, often accompanied by hypotension that appears abruptly during the transfusion of blood products or within hours after the procedure. It is caused by the presence of antibodies (Ab) in the fresh frozen plasma infused and their reaction with antigens (Ag) in the patient's white blood cells. The Ag–Ab complex results in neutrophil activation and cytokine release, leading to increased endothelial permeability. There are only a few reports on development of this severe complication in small case series, therefore, the frequency and risk factor for TRALI in critically ill patients during plasmapheresis still remain to be determined in large prospective studies.²⁵

Hypotension

The incidence of hypotension varies (Table 4). Various factors can cause hypotension in plasmapheresis, including inadequate volume of replacement fluid (Figure 1), vasovagal episodes, anaphylactic reactions to different substances (replacement fluids, presence of anti-IgA antibodies in patients with IgA deficit, biocompatibility of membranes used in the plasma filter, sensitivity to ethylene oxide),

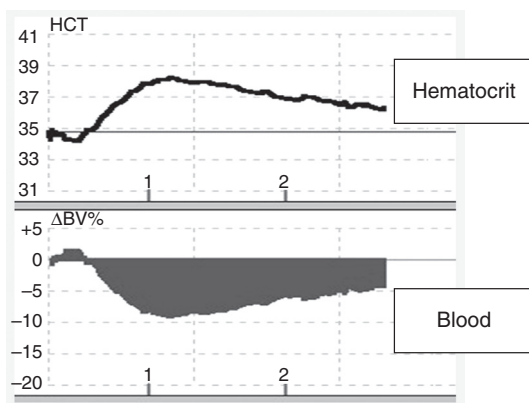


Figure 1 Changes in blood volume in plasmapheresis with albumin replacement fluid using an online volume monitor. Variation in blood volume (Crit-Line®). Starting plasmapheresis in a patient with a myasthenic crisis and replacement with 5% albumin solution. There is an abrupt drop in blood volume (about 10%), probably mediated by the transfer of fluids from the vascular space to the interstitial space due to the drop in the colloid osmotic pressure.

arrhythmias induced by hypocalcemia and/or hypokalemia, generation of bradykinins in patients on ACE inhibitors, bleeding (related to the underlying disease, to the use of heparin as an anticoagulant, or to depletion coagulopathy), TRALI, pulmonary embolism, cardiovascular collapse, or factors related to the underlying disease, such as autonomic dysfunction in patients with Guillain–Barre syndrome.¹⁵

Other complications

Hypokalemia. Commercial solutions containing 5% albumin contain less than 2 mmol/l potassium. After a plasmapheresis session with albumin replacement fluid, serum potassium levels decrease by 25%, and this can lead to problems in patients with a history of arrhythmias and in those being treated with digoxin. To avoid hypokalemia in these patients, 4 mmol of potassium can be added for every liter of 5% albumin.¹⁵

Metabolic alkalosis. The development of metabolic alkalosis is a very uncommon complication in patients undergoing plasmapheresis, although the risk of this complication increases when citrate is used as an anticoagulant and/or when fresh frozen plasma is administered, and when the patient has renal failure.¹⁴

Decreased levels of cholinesterase in plasma. Levels of cholinesterase in plasma decrease by 50% after a single plasmapheresis session with albumin replacement, and this can lead to prolonged apnea after the use of succinylcholine or other anesthetic agents that depend on serum cholinesterase for metabolism. Replacing cholinesterase with fresh frozen plasma is a treatment option in these clinical situations.¹⁵

Reactions to the biocompatibility of the membrane and to ethylene oxide. Poor biocompatibility of the membrane used in the plasma filter can cause hypotension, dyspnea, and chest pain. These symptoms can also arise in patients who are sensitive to ethylene oxide, which is used as a sterilizing agent. With the use of more biocompatible filters and correct filter priming, the incidence of these complications is very low.¹⁵

Complications related with vascular access. Complications related with vascular access represent 1% of all complications. These include thrombosis, hemorrhage, infections, and pneumothorax.

Complications related with the elimination of drugs. Factors that favor the elimination of drugs during plasmapheresis include greater bonding of the drug to proteins (>75%), lower volume of distribution (<0.3 L/kg), and a shorter time between the administration of the dose and the start of plasmapheresis. Whenever possible, drugs should be administered after plasmapheresis.²⁶

Other extracorporeal purification techniques in critical patients

In this section, we review other extracorporeal purification techniques, such as endotoxin removal columns and other procedures that aim to eliminate cytokines or to affect the immunomodulation of the inflammatory process in critical patients.

Endotoxin removal columns

The incidence of sepsis and septic shock is high in critical patients. Despite continual improvements in the management of sepsis and septic shock, these entities remain among the principle causes of death in the ICU. The pathophysiology of sepsis and septic shock involves several mediators released by the leukocytes, macrophages, and endothelial cells, such as cytokines, lysosomal enzymes, nitric oxide, and substances produced by oxidative stress. In infections due to gram-negative bacteria, these mediators are released in response to the endotoxin produced by the germs. Endotoxin is a component of the gram-negative bacteria's external membrane and one of the main causes of septic shock in patients with abdominal, urinary, or biliary infections. The concentration of endotoxins in the plasma is high in these infections, and the concentration correlates with prognosis and mortality.²⁷ There is a system for detecting endotoxin in plasma based on the oxidation of neutrophils (measured by oxidation with luminol, which emits light) after it has been marked when a complex composed of endotoxin and a specific anti-endotoxin antibody is detected.²⁸ Since this system was introduced, various studies have established different levels of endotoxemia. In patients with sepsis and septic shock induced by gram-negative bacilli, values above 500 pg/ml (>0.6 EU/ml) are considered significant.²⁷

There are currently different extracorporeal devices used to eliminate endotoxins from plasma by hemoperfusion/adsorption. These treatments are based on the use of adsorbents made up of resins or carbons capable of eliminating endogenous and exogenous toxins by combining with them.

Polymyxin B hemoperfusion

Like polymyxin E (colistin), polymyxin B belongs to the group of cationic polypeptide antibiotics. Both have efficacious antimicrobial activity against gram-negative bacilli; however, nephrotoxicity and neurotoxicity are important limitations for both. Polymyxin B is characterized by strong bonding with circulating endotoxin (1:1). Polymyxin B has been incorporated into polystyrene and polypropylene fibers in a device (Toraymyxin[®]) that has a high capacity for the adsorption of endotoxin. Since the drug does not enter the systemic circulation, its secondary effects are not problematic. Hemoperfusion treatment with polymyxin B takes 2 h (saturable mechanism), and it is recommended to carry out two treatments in two consecutive days. Treatment should be started early in cases of elevated endotoxemia. The first studies of this device done in Japan, where it was invented, found decreased levels of endotoxin in plasma, improved hemodynamics, and a decrease in mortality. In 2005, the first European multicenter randomized prospective study was published.²⁹ This study included 35 patients (17 in the polymyxin B group and 18 controls) with septic shock secondary to intraabdominal infection. A single session of hemoperfusion improved the cardiac index but did not significantly reduce the levels of endotoxin in plasma, SOFA scores, ICU stays, days on mechanical ventilation, or 28-day mortality. In 2007, a meta-analysis³⁰ of 28 publications (9 randomized controlled trials,

7 non-randomized parallel studies, and 12 pre-post design studies) including a total of 1425 patients, of whom 978 had received treatment with polymyxin B, found that Toraymyxin[®] treatment was associated with a 21.2 pg/ml decrease in the concentration of endotoxin (95% CI: 17.5–24.9 pg/ml; $p < 0.001$), a 19 mmHg increase in mean arterial pressure (95% CI: 15–22 mmHg; $p < 0.001$), a 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ decrease in the dose of vasoactive amines (95% CI: 0.4–3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; $p = 0.01$), a 32-unit increase in the PaO₂/FiO₂ ratio (95% CI: 23–41 units; $p < 0.001$), and a halving of the 28-day mortality risk (RR 0.53; 95% CI: 0.43–0.65; $p < 0.001$). However, in general, the methodological quality of the studies included was poor (Jadad scale < 3) due to the low number of patients included, incorrect randomization, and/or lack of double blinding. Two years later, the EUPHAS study was published.³¹ In this multicenter randomized controlled trial, patients with septic shock secondary to abdominal infection who underwent emergency surgery were randomized within 6 h of the intervention to receive either conventional treatment (30 patients) or conventional treatment plus polymyxin B hemoperfusion (34 patients) administered in two 2-h sessions in two consecutive days. The results showed improved mean arterial pressure with a reduction in the need for vasopressors, improved SOFA score, and a decrease in 28-day mortality (53% in the conventional treatment group vs. 32% in the polymyxin B group; adjusted HR 0.36; 95% CI 0.16–0.8). The ethics committee stopped the study early after the intermediate analysis showed decreased mortality in the treatment group. The major limitations were that the trial was not blinded, endotoxin activity was not measured, and likelihood ratios was used instead of Fisher's test, the preferable approach to estimating mortality. In 2013, Zhou et al.³² published a meta-analysis of the efficacy of blood purification treatments in patients with sepsis that showed a positive effect on survival in patients receiving hemoperfusion with polymyxin B. However, these results were not corroborated in another study based on propensity score matching, which found no improvement in survival in surgical patients with septic shock secondary to abdominal infection.³³ Another randomized controlled trial, ABDOMIX,³⁴ published in 2015, studied patients with septic shock due to peritonitis who required surgical intervention. A large number of patients were included in each arm (119 treated with hemoperfusion with polymyxin B vs. 113 controls), but no differences in 28-day mortality were found between groups. However, many patients received only one treatment and there were many cases of filter clotting, so we can deduce that polymyxin B was inadequately administered in a large proportion of patients in the treatment group. Another randomized controlled trial, EUPHRATES,³⁵ is currently recruiting patients with septic shock and high endotoxin levels (EAA > 0.6) in 50 ICUs in the USA and Canada. Its results will probably provide valuable information about the efficacy of hemoperfusion with polymyxin B. Until the results are available, following the indications proposed by Candel et al.,³⁶ hemoperfusion with polymyxin B should be considered in patients with septic shock due to abdominal or urinary infections with gram-negative bacteria that do not improve within 6–12 h after appropriate resuscitation and standard active and aggressive treatment.

LPS adsorber (Alteco Medical AB)

This device has two porous polyethylene discs covered with a synthetic peptide that has a high capacity for the adsorption of endotoxins. To date, most publications about this device have been observational studies reporting some positive results but including few patients.^{37,38} Yaroustovsky et al.³⁹ compared the LPS Adsorber versus hemoperfusion with polymyxin B in a small number of patients with sepsis due to gram-negative bacteria and found no differences in the outcomes achieved with the two approaches. In another study, Adamik et al.⁴⁰ observed that the LPS adsorber effectively eliminated endotoxins in patients with septic shock, resulting in significant improvements in hemodynamic parameters and organ dysfunction, although without repercussions in the ICU stay or mortality. Further studies are necessary to determine the efficacy of this device.

Oxiris (Gambro–Hospal–Baxter)

This polysulfone and polyacrylonitrile (AN-69) filter has ample adsorption of inflammatory cytokines and endotoxin, but clinical experience is limited given the scant number of studies published.⁴¹

MATISSE-Fresenius system

Based on endotoxin's affinity for human albumin, this system incorporates albumin in a polymethacrylate filter. Although the *in vitro* studies were promising, the clinical studies have focused mainly on safety and tolerance and have yet to be able to demonstrate clinical efficacy.⁴²

Other extracorporeal purification strategies targeting cytokine elimination

High volume hemofiltration

Since Ronco et al.⁴³ found improved survival in critical patients with acute renal failure treated with high rates of ultrafiltration (≥ 35 ml/kg/h), there has been a trend toward using high filtration volumes in patients with severe sepsis/septic shock with the aim of affecting the levels of circulating cytokines, the systemic inflammatory state, and the hemodynamic situation.

Later studies found benefits with higher ultrafiltration rates, so after the Pardubice consensus conference,⁴⁴ high volume hemofiltration (HVHF) was redefined as continuous high volume treatment with an effluent rate between 50 and 70 ml/kg/h for 24 h per day or intermittent treatment with an effluent rate between 100 and 120 ml/kg/h for 4–8 h followed by hemofiltration at conventional doses.

On the other hand, it has been postulated that applying HVHF in the early phases of sepsis could eliminate or reduce the peak levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. This elimination of cytokines from the bloodstream would create a gradient that would favor the extraction of these cytokines from the tissues, thus limiting damage to organs.^{45,45,46} In a meta-analysis, Lehner et al.⁴⁷ point to the possible usefulness of HFHV pulses > 50 ml/kg/h in reducing the levels of circulating cytokines, and some of the studies included also found a greater decrease in the doses of vasoactive amines.

Nevertheless, other authors^{48,49} found no benefits in survival or in renal function with doses greater than 25–30 ml/kg/h. A recent multicenter clinical trial that randomized patients to receive either HVHF (70 ml/kg/h) or standard hemofiltration (35 ml/kg/h) found no significant differences in mortality, improvements in hemodynamics or organ dysfunction, length of mechanical ventilation, time requiring CRRT or recovery of renal function, ICU or hospital stay, or adverse effects attributable to the technique.⁵⁰ These findings are in line with those obtained in another later systematic review and meta-analysis.⁵¹

In summary, the heterogeneity of the studies hinders their inclusion in reviews and meta-analyses, so few of these types of studies have been done. Not enough evidence has been published to recommend the systematic use of HVHF at the reported doses in septic patients with acute renal failure.

Coupled plasma filtration and adsorption

Treatment with coupled plasma filtration and adsorption (CPFA) comprises 3 phases: (1) Plasma filtration. The patient's blood is passed through a filter that allows the components of plasma to cross the membrane while the cells are returned to the patient. (2) Purification. Next, the plasma passes through an absorbent cartridge composed of a resin that enables the absorption of inflammatory mediators and endotoxins, and then the treated plasma is returned to the circulation. (3) Hemofiltration or hemodialysis to eliminate water and low-molecular-weight toxins. This is made possible by a second filter.

Studies done *in vitro* have shown the efficacy of CPFA in adsorbing interleukins and TNF- α .⁵² They have also observed a decrease in the need for vasoactive amines in patients with septic shock,⁵³ and CPFA has proven superior to HVHF in eliminating inflammatory mediators in septic patients with multiple organ failure.⁵⁴ A recent prospective multicenter study was stopped for futility after the investigators were unable to find a decrease in mortality in patients with septic shock treated with CPFA.⁵⁵ Nevertheless, a subgroup analysis showed that hospital mortality decreased in patients with greater volumes of plasma treated, a finding that was also suggested in another study in patients with septic shock and multiple organ failure.⁵⁶ Evidence for CPFA in sepsis is sparse; studies are heterogeneous, include few patients, and suffer from various methodological shortcomings, so further research is required.

High cutoff membranes

Membrane cutoff is defined as the mean value of the molecular weight of molecules with a sieving coefficient of 0.1. Clinically, this point is defined by the molecular weight of the largest molecule that passes through the membrane ($\geq 60,000$ Da). Morgera et al.⁵⁷ found that hemofiltration with high cutoff membranes was superior to conventional hemofiltration in the elimination of IL-6 and IL-1ra and in the reduction of doses of noradrenalin in septic patients with acute renal failure. Later reviews found a significant improvement in hemodynamic parameters and in oxygenation indices in septic and non-septic patients.⁵⁸ Using convection techniques with this type of membranes has proven to be an efficient way to reduce the levels of

Table 5 Other extracorporeal depurative techniques with limited clinical experience.

Cytosorb	DALI [®]	CTR column	Renal assist device (RAD)
Cytosorb is composed of porous polystyrene divinylbenzene material that does not neutralize endotoxin but does reduce the levels of circulating cytokines (IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-8, IL-1 α) in animal models and in humans with severe sepsis or septic shock. It has shown short-term mortality benefits, although in studies with few patients. ⁷⁵	This device enables the direct adsorption of lipoproteins and LDL cholesterol in patients with hypercholesterolemia refractory to conventional medical treatment. ⁷⁶	Created by modifying the cellulose pores of an adsorption column and combining them with a hydrophobic organic ligand, the CTR column makes it possible to mobilize cytokines and other molecules (enterotoxins) with molecular weights between 5000 and 50,000 Da. In studies in rats, the CTR column decreased the inflammatory response after endotoxin injection and also reduced mortality. ^{77,78}	Experiments demonstrated that human renal tubule cells could be isolated and incorporated into a hemofilter to make a device containing more than 10 ⁹ cells. In phase I and phase II clinical trials, these bioartificial kidneys have shown significant clinical effects on the recovery of renal function and on survival, as well as an acceptable safety profile. The data also suggest that this device could also decrease morbidity and mortality thanks to its ability to alter the proinflammatory response in patients with renal failure. ^{79,80}

circulating cytokines, although these techniques are associated with high albumin washout. The exclusive use of diffusion seems to be the most appropriate option for increasing cytokine elimination and reducing excessive albumin loss.⁵⁹

Finally, [Table 5](#) describes other extracorporeal depurative techniques with limited clinical experience.

Conclusions

Plasmapheresis is the procedure through which macromolecules are removed from plasma for therapeutic purposes. The clinical benefits are based on the elimination of pathologic substances or on the replacement of abnormal components of plasma. The clinical indications are periodically revised by the American Society for Apheresis. The most important diseases in the ICU that could require plasmapheresis are thrombotic microangiopathies, hyperviscosity syndromes, Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, myasthenia gravis, rapidly progressive ANCA-positive glomerulonephritis, anti-glomerular basement membrane antibody disease, cryoglobulinemia, and kidney transplantation. Plasmapheresis with plasma filters is well known in ICUs today. It is done with extracorporeal circuits adapted to the usual CRRT monitors. Plasmapheresis is relatively safe, and complications are usually minor. The estimated mortality is less than 0.1% of all procedures.

Nowadays, there are various devices that eliminate endotoxin and can be used as adjuvant treatment for septic shock caused by gram-negative bacilli. The most widely studied of these is polymyxin B hemoperfusion; although its indication awaits the results of a large multicenter study, it can be

considered as a rescue treatment in carefully selected patients in whom septic shock does not improve within 6–12 h of optimal treatment. Other strategies that target the elimination of cytokines or the immunomodulation of the inflammatory process have not demonstrated a clear clinical benefit, so their routine use outside clinical trials is not recommended.

Funding

There has been no funding for this writing.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci.* 1990;11:166–77.
2. Kambic HE, Nosé Y. Historical perspective on plasmapheresis. *Ther Apher.* 1997;1:83–108.
3. Rososhansky S, Szymanski IO. Clinical applications of therapeutic hemapheresis. *J Intensive Care Med.* 1996;11:149–61.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apheresis.* 2016;31:149–62.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating

- quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6.
6. Madore F. Plasmapheresis technical aspects and indications. *Crit Care Clin*. 2002;18:375–92.
 7. Córdoba JP, Larrarte C, Ruiz A. Is anticoagulation required in plasmapheresis? A university hospital experience in Bogota, Colombia. *Transfus Apher Sci*. 2013;48:301–5.
 8. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apheresis*. 2012;27:117–25.
 9. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion (Paris)*. 2012;52 Suppl. 1:385–445.
 10. Norda R, Stegmayr BG, Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:159–66.
 11. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:817–27.
 12. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA. 2005 International Apheresis Registry. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*. 2007;11:341–62.
 13. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial*. 2005;9:391–5.
 14. Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *J Clin Apher*. 2011;26:243–8.
 15. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*. 2012;25:152–8.
 16. Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher*. 1996;11:204–10.
 17. Kankirawatana S, Huang ST, Marques MB. Continuous infusion of calcium gluconate in 5% albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2007;22:265–9.
 18. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol*. 1981;48:627–34.
 19. Laird JH, Douglas K, Green R. Heparin-induced thrombocytopenia type II: a rare but significant complication of plasma exchange. *J Clin Apher*. 2006;21:129–31.
 20. Malchesky PS. Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Ther Apher*. 2001;5:270–82.
 21. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:1180–96.
 22. Apter AJ, Kaplan AA. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:119–24.
 23. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion (Paris)*. 1994;34:891–4.
 24. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:702–7.
 25. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Transfusion-related acute lung injury. *Med Intensiva*. 2010;34:139–49.
 26. Ibrahim RB, Balogun RA. Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial*. 2012;25:176–89.
 27. Marshall JC, Foster D, Vincent J-L, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis*. 2004;190:527–34.
 28. Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, Paice J, Foster DM, Walker PM, et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods*. 1998;212:169–85.
 29. Vincent J-L, Laterre P-F, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005;23:400–5.
 30. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2007;11:R47.
 31. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2009;301:2445–52.
 32. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41:2209–20.
 33. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:1187–93.
 34. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41:975–84.
 35. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trial*. 2014;15:218.
 36. Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Borges M, Maseda E, Herrera-Gutiérrez M, Garnacho-Montero J, et al. Endotoxin adsorption as adjuvant therapy in gram negative severe sepsis. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:115–21.
 37. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series. *Blood Purif*. 2011;32:303–9.
 38. Kulabukhov VV. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:1024–5.
 39. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif*. 2009;28:227–33.
 40. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63:475–83.
 41. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J*. 2013;19:491–7.
 42. Staubach K-H, Boehme M, Zimmermann M, Otto V. A new endotoxin adsorption device in Gram-negative sepsis: use of immobilized albumin with the MATISSE adsorber. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:93–8.
 43. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356:26–30.
 44. Honoré PM, Jacobs R, Boer W, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif*. 2012;33:44–51.
 45. Tamme K, Maddison L, Kruusat R, Ehrlich H-E, Viirelaid M, Kern H, et al. Effects of high volume haemodiafiltration on

- inflammatory response profile and microcirculation in patients with septic shock. *BioMed Res Int.* 2015;2015:125615.
46. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:713–22.
 47. Lehner GF, Wiedermann CJ, Joannidis M. High-volume hemofiltration in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2014;80:595–609.
 48. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7–20.
 49. RENAL Replacement Therapy Study Investigators Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627–38.
 50. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1535–46.
 51. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18:R7.
 52. Bellomo R, Tetta C, Brendolan A, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Blood Purif.* 2002;20:289–92.
 53. Cesano G, Livigni S, Vallero A, Olivieri C, Borca M, Quarello F, et al. Treatment of septic shock with the use of CPFA (associated plasma filtration and adsorption): impact on hemodynamics monitored with PiCCO. *G Ital Nefrol.* 2003;20:258–63.
 54. Hu D, Sun S, Zhu B, Mei Z, Wang L, Zhu S, et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on septic patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Ren Fail.* 2012;34:834–9.
 55. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014;4:e003536.
 56. Berlot G, Agbedjro A, Tomasini A, Bianco F, Gerini U, Viviani M, et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2014;37:146–51.
 57. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2006;34:2099–104.
 58. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. *Blood Purif.* 2014;38:167–73.
 59. Lee D, Haase M, Haase-Fielitz A, Paizis K, Goehl H, Bellomo R. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood Purif.* 2009;28:365–72.
 60. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29:148–67.
 61. Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR, Li H, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion (Paris).* 2015;55:18–24.
 62. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35:421–47.
 63. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:55–64.
 64. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2015;126:721–32.
 65. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388:717–27.
 66. Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:83–101.
 67. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14:1023–36.
 68. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology.* 2016;87:419–25.
 69. Walsh M. Plasma exchange in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:555–9.
 70. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:976–85.
 71. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trial.* 2013;14:73.
 72. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1149–53.
 73. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015;14:246–53.
 74. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015;41:93–108, viii – ix.
 75. Schädler D, Porzelius C, Jörres A, Marx G, Meier-Hellmann A, Putensen C, et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients. *Crit Care.* 2013;17 Suppl. 2:P62.
 76. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) study group. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher.* 2002;17:161–9.
 77. Taniguchi T, Hirai F, Takemoto Y, Tsuda K, Yamamoto K, Inaba H, et al. A novel adsorbent of circulating bacterial toxins and cytokines: the effect of direct hemoperfusion with CTR column for the treatment of experimental endotoxemia. *Crit Care Med.* 2006;34:800–6.
 78. Taniguchi T, Kurita A, Yamamoto K, Inaba H. Comparison of a cytokine adsorbing column and an endotoxin absorbing column for the treatment of experimental endotoxemia. *Transfus Apher Sci.* 2009;40:55–9.
 79. Tumlin J, Wali R, Williams W, Murray P, Tolwani AJ, Vinnikova AK, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1034–40.
 80. Song JH, Humes HD. The bioartificial kidney in the treatment of acute kidney injury. *Curr Drug Targets.* 2009;10:1227–34.

EDITORIAL

Open Access



Eliminating endotoxin by polymyxin B hemoperfusion and/or continuous renal replacement therapy: should the focus be on timing, dosing, and type of renal epuration?

Patrick M. Honore^{1*}, David De Bels¹, Sebastien Redant¹ and Herbert D. Spapen²

In a recent issue of *Annals of Intensive Care*, Navas et al. reported their experience with adjuvant polymyxin B hemoperfusion (PMX-HP) therapy in suspected Gram-negative septic shock [1]. PMX-HP is an extracorporeal technique that selectively adsorbs and eliminates endotoxin from the circulation [2]. Although theoretically only beneficial in endotoxin-driven Gram-negative sepsis, effective PMX-HP treatment does not depend upon type of microorganism or infection site. PMX-HP may offer a particular survival benefit in patients with plasma endotoxin activity (EA) levels between 0.6 and 0.9 EU/mL [3].

The study of Navas et al. is original because it compared for the first time the use of continuous renal replacement therapy (CRRT) plus PMX-HP with CRRT alone in patients who potentially would benefit most from such treatment (i.e., carefully selected type of infection, presence of multi-organ failure, and an EA cutoff level > 0.6 EU/mL as predetermined “biomarker”). All CRRT/PMX-HP patients underwent hemofiltration through an acrylonitrile (AN) 69 membrane. The main study conclusion was that adding PMX-HP to CRRT resulted in faster decrease of EA without improving respiratory, hemodynamic, biological, and outcome parameters [1].

The authors deserve all respect for their tenacity in conducting the study (it took nearly 3.5 years to recruit 18 patients!) but also for mustering an impressive amount

of clinical and laboratory data. Obvious study weaknesses are the paucity of patients, an excess mortality at day 2 in the CRRT-only group, the failure to recruit pure Gram-negative infection in half of the population, and the lack of information regarding individual fluid balances. Also, differences in antibiotic-induced endotoxin-liberating potential might have caused less endotoxin load in the almost exclusively meropenem-treated CRRT-only patients [4].

Binding of circulating endotoxin by the PMX-HP column may decrease endotoxin levels by up to 90% after two treatments [2]. Therefore, it is remarkable that the EA level after completion of PMX-HP therapy was still high and not different from that obtained with CRRT treatment alone (0.59 vs. 0.57 EU/mL). Fast removal of endotoxin as the prime culprit associated with severity and mortality of sepsis is a reasonable therapeutic approach [5], but it remains to be proven whether it will interrupt or modulate an already ongoing inflammatory cascade. Despite comparable disease severity, degree of organ failure, and baseline EA levels in both treatment arms of the Navas study, the cytokine profile suggested that inflammation was more pronounced in patients only undergoing CRRT. Moreover, pretreatment levels of interleukin-6, a “distal” cytokine that intensifies and perpetuates the inflammatory response, were significantly lower in CRRT/PMX-HP patients as compared with CRRT-treated subjects. This implies that CRRT/PMX-HP was probably started at an earlier stage of septic shock rendering the hemoperfusion component more effective. Differences in inflammatory state and time of introducing hemoperfusion may have accounted for the

*Correspondence: Patrick.Honore@CHU-Brugmann.be

¹ ICU Department, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann-Brugmann University Hospital, Place Van Gehuchtenplein, 4, 1020 Brussels, Belgium
Full list of author information is available at the end of the article

observed high mortality within the first days of treatment in the CRRT group.

The standard use of PMX-HP applied as a 2-h session on 2 consecutive days may be challenged. Endotoxin release indeed is a dynamic process characterized by a continuous production at the site of infection but also by leakage from the gut reservoir. Mitaka et al. showed that a 24-h PMX-HP treatment removed endotoxin at a rate of 74.4% in septic shock patients [6] suggesting a role for “prolonged” PMX-HP approach. Navas et al. applied hemofiltration with an AN69 membrane which has no endotoxin-adsorptive capacity. The modified oXiris AN69 membrane has a surface polarity that facilitates adsorption of endotoxin. This membrane exhibits in vitro removal capacities for endotoxin that match those of PMX-HP [7]. In addition, oXiris AN69 effectively adsorbs a wide range of inflammatory cytokines and mediators [8]. The theoretical usefulness of applying CRRT using the oXiris AN69 membrane has not yet been assessed clinically except for a small study in Gram-negative sepsis-induced acute kidney injury, reporting reduced organ failure in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration with this particular hemofilter [9].

The data reported by Navas et al. contribute to creating a backbone for further investigation of PMX-HP/CRRT treatment in appropriately selected patients. However, future studies need to carefully consider aspects of timing and duration of therapy. Blood purification techniques that combine endotoxin removal with elimination of relevant inflammatory mediators may be a promising option.

Abbreviations

PMX-HP: polymyxin B hemoperfusion; EA: endotoxin activity; CRRT: continuous renal replacement therapy; AN: acrylonitrile.

Authors' contributions

PMH and HDS designed the paper. All authors participated in drafting and reviewing. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ ICU Department, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann-Brugmann University Hospital, Place Van Gehuchtenplein, 4, 1020 Brussels, Belgium. ² Ageing and Pathology Research Group, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

Acknowledgements

None.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Funding

None.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 11 February 2019 Accepted: 4 March 2019

Published online: 08 March 2019

References

1. Navas A, Ferrer R, Martínez ML, Gomà G, Gili G, Masip J, et al. Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case-control study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):121.
2. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014;18(3):309.
3. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level. The EUPHRA-TES randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–63.
4. Lepper PM, Held TK, Schneider EM, Bölke E, Gerlach H, Trautmann M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):824–33.
5. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis*. 2004;190:527–34.
6. Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, Toyofuku T, Haraguchi G, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J Crit Care*. 2014;29(5):728–32.
7. Honoré PM, De Bels D, Spapen HD. An update on membranes and cartridges for extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):463–8.
8. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):12.
9. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J*. 2013;19(6):491–7.