

FJ Candel¹,
F Martínez-Sagasti²,
M Borges M³,
E Maseda⁴,
M Herrera-Gutiérrez⁵,
J Garnacho-Montero⁶,
FJ Maynar⁷,
R Zaragoza⁸,
J Mensa⁹,
JR Azanza¹⁰

La depuración de endotoxina como tratamiento coadyuvante en la sepsis grave por microorganismos gramnegativos

¹ Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid (SEQ) (SEMES) (INFURGEMES).

² Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid (SEMICYUC).

³ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca (SEMICYUC) (GTEI). Coordinador del Grupo multidisciplinar de Sepsis

⁴ Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid (SEDAR) (GTIPO).

⁵ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Complejo Hospitalario Carlos Haya.

Málaga (SEMICYUC) (GTNI).

⁶ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (SEMICYUC) (GTEI).

⁷ Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria (SEMICYUC)

⁸ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (SEMICYUC) (GTEI).

⁹ Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic. Barcelona (SEQ).

¹⁰ Departamento de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra (SEQ).

RESUMEN

La sepsis grave y el shock séptico siguen siendo situaciones clínicas con alta mortalidad. En los últimos años, un mejor conocimiento de su fisiopatología y la puesta en marcha de un conjunto de medidas encaminadas a una rápida detección y un inmediato tratamiento de los pacientes sépticos han demostrado que pueden disminuir la mortalidad. Así mismo, se sigue investigando en modular la respuesta inflamatoria y limitar la acción dañina de los productos bacterianos sobre el sistema inmune. Fruto de esta investigación se han desarrollado dispositivos adsorbentes de endotoxina para actuar sobre ella por ser ésta una de las principales dianas que inician la cascada inflamatoria en infecciones causadas por gérmenes gramnegativos.

En este artículo se revisa la utilidad y modo de empleo que estos dispositivos de depuración de endotoxinas pueden tener como tratamiento coadyuvante del Síndrome séptico. Así mismo se sugiere, en base a los conocimientos actuales, el perfil de paciente que puede beneficiarse de dicha terapia.

Palabras clave: sepsis grave, shock séptico, endotoxina, adsorción, hemoperfusión con polimixina.

Endotoxin adsorption as adjuvant therapy in gramnegative severe sepsis

ABSTRACT

The mortality rate of severe sepsis and septic shock remains still high. Within the last years a better knowledge of its physiopathology and the implementation of a group of measures addressed to a fast identification and early treatment of the septic patients have proved to reduce mortality rate. Likewise, it continues being investigated in modulating the inflam-

matory response and limiting the harmful action of the bacterial products on the immune system. As a result of this research some endotoxin adsorber devices have been designed to control one of the most important targets that start the inflammatory cascade when gramnegative microorganisms are involved.

The usefulness that these endotoxin removal devices might have as adjuvant treatment in the Septic Syndrome and its applicability are reviewed in this paper. Likewise a profile of patient that might be to the benefit of this therapy is suggested according to the current knowledge.

Key words: severe sepsis, septic shock, endotoxin, adsorption, polymyxin direct hemoperfusion.

INTRODUCCION

En los últimos años la sepsis grave (SG) y el shock séptico (SS) han experimentado importantes cambios en materia de identificación precoz y abordaje terapéutico, que han redundado en una disminución de la mortalidad, la estancia media y los costes^{1,2}. Sin embargo, la sepsis es un síndrome de una enorme variabilidad en cuanto a su perfil clínico, posible foco y etiología, que dificulta la estandarización de las terapias, limitando la reproducibilidad de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en la práctica diaria.

Precisamente la variabilidad de la sepsis, hace que sean distintas las medidas utilizadas en el abordaje integral que cada paciente precisa; aunque muchas de estas medidas serán necesarias en todos los casos, como la fluidoterapia, los antimicrobianos o las aminos para lograr una adecuada presión arterial, otras como la oxigenación, la ventilación protectora, la corticoterapia a bajas dosis u otros tratamientos dirigidos al control de la respuesta inflamatoria como la proteína C activa recombinante, que actualmente está siendo sometida a nueva valoración³, requieren un mayor esfuerzo de "individualización".

La alta prevalencia de la sepsis y su elevada mortalidad convierten a esta entidad en objeto permanente de investigación, ensayando estrategias terapéuticas diversas.

Correspondencia:
Dr. Francisco Javier Candel González.
C/Castillo de Arévalo nº 11. Portal 2. 2ºD.
28230. Las Rozas. Madrid
Correo electrónico: fj.candel@terra.es

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Anestesiología

y Reanimación (SEDAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES), Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas (GTEI), Grupo de trabajo de nefrointensivismo (GTNI), Grupo de trabajo en infección perioperatoria (GTIPO), Grupo de estudio de infecciones (INFURGEMES).

De hecho, uno de los objetivos actuales en la investigación clínica en la sepsis se centra en tratar de disminuir la acción de la endotoxina sobre la respuesta inflamatoria en la fase precoz de reconocimiento de patógenos (Toll-like receptors, receptores de membrana CD14) y en la liberación de moléculas marcadoras (LPS-binding protein, etc). Un ejemplo lo constituye el estudio actualmente en fase III con Eritorán tetrasódico que bloquea la unión de la endotoxina al TLR-4 a nivel extracelular (ACCESS study)⁴, en el que se encuentran participando varios hospitales españoles. Con la misma finalidad que persiguen algunos de estos fármacos, de disminuir la acción de la endotoxina sobre el organismo, se han desarrollado dispositivos "adsorbentes" de endotoxina.

Recientemente, en Europa se aprobó el uso de un cartucho con polimixina B (PMX-H) para hemoperfusión extracorpórea con la finalidad de adsorber endotoxina de la sangre circulante en pacientes con sepsis grave por gérmenes gramnegativos. La experiencia con el empleo de este dispositivo en Europa es ya de unos 3000 pacientes actualmente⁵, pero en Japón se viene utilizando desde los años 90, habiéndose tratado a más de 80.000 pacientes⁵, lo que aporta un importante sustrato científico y práctico^{6,7}.

En el presente manuscrito se procede a realizar una revisión multidisciplinar de los principales aspectos fisiopatológicos de la sepsis relacionados con la endotoxemia, así como de la experiencia disponible con los nuevos cartuchos adsorbentes de endotoxina. Por último y en base a la experiencia clínica publicada, se propone un perfil potencial de aquellos pacientes con SG o SS que eventualmente se podrían beneficiar del empleo de estos dispositivos.

SEPSIS: CONCEPTO Y DELIMITACIONES

La sepsis es la interacción entre un agente causal y el huésped a través de la llamada respuesta inflamatoria sistémica. Aunque es cierto que esta respuesta está muy estereotipada entre los pacientes, el pronóstico de una enfermedad infecciosa que depara una sepsis es muy diverso y depende principalmente de tres variables que interactúan entre sí para dar como resultado final la curación o el fallecimiento⁸: La magnitud o gravedad inicial del inóculo, pocas veces previsible o modificable, la eficacia y especificidad del tratamiento administrado y por último el grado de reserva funcional de los órganos y sistemas así como la "susceptibilidad" del paciente, que denominamos factores "constitucionales".

Con la Conferencia de Consenso de definiciones de sepsis⁹ y su ratificación en la Conferencia Internacional de 2001 publicada en 2003¹⁰, se logró una mayor homogeneidad en la nomenclatura de las distintas situaciones clínicas a que da lugar el síndrome séptico. Básicamente, se definió el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) como la adaptación del huésped a una agresión, microbiológica o no y la sepsis como el SIRS de causa infecciosa. Se acordó que cuando la sepsis producía alguna disfunción orgánica se denominase sepsis grave y si la disfunción hemodinámica no respondía a volumen

y precisaba asociar aminas se definiera como shock séptico.

No obstante, aunque consensuadas, las definiciones no dejan de ser un tanto arbitrarias. Por ejemplo, la frontera entre sepsis grave y shock séptico (sólo diferenciados por el hecho de haber asociado o no aminas presoras) es muy frágil¹¹, y quizá esta diferencia es poco útil para tomar decisiones terapéuticas distintas, en un proceso tan dinámico y continuo en el que no se conoce bien cuándo o porqué unos pacientes desarrollan la expresión más grave y evolucionan al fracaso multiorgánico y otros no.

Alrededor del 30% de los episodios de sepsis acaban cumpliendo criterios de "graves" y el 9% desarrollan "shock séptico"¹². Se estima que se producen unos 97 casos/100.000 habitantes/año de sepsis grave en España¹². Del mismo modo, aproximadamente el 10% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarios se diagnostican de un proceso infeccioso y de éstos un 20% requieren ingreso. No obstante, la verdadera incidencia de la sepsis en Urgencias probablemente está infraestimada por una inadecuada detección¹³. La mortalidad de la sepsis grave oscila alrededor del 28%, aumentando al 40-50% en caso de shock séptico. Así, en España se estiman de forma global unos 45.000 casos de sepsis grave al año de los que fallecen unos 13.000¹⁴. Posiblemente, una de las razones por las que la sepsis grave continúa teniendo elevada mortalidad es porque se identifica tarde ya que está bien documentada la importancia de detectar pronto al paciente séptico para iniciar en él las medidas adecuadas de resucitación precoz guiada por objetivos, toma de cultivos y administración inmediata de antibióticos dirigidos al control del foco¹⁴, habiéndose demostrado que es posible reducir la mortalidad cuando estas medidas se realizan correctamente^{1,2}.

ENDOTOXEMIA Y SEPSIS. DISPOSITIVOS DE DEPURACION ENDOTOXEMICA

En la sepsis por microorganismos gramnegativos, el principal factor desencadenante de la respuesta inflamatoria sistémica lo constituye la exposición al lipopolisacárido de la pared bacteriana o endotoxina. La endotoxina es una molécula compleja con algunos componentes químicos que no son habituales en la naturaleza. Se compone de tres partes, un glucofosfolípido llamado lípido A, que es la parte activa, una estructura central ("core") de azúcares, etanolamida y fosfato y un antígeno O que es una larga cadena de azúcares específicos de especie y a menudo inusuales. Tanto el core como el antígeno O actúan como transportadores. A dosis pequeñas, de unos 100 ng (0.1 µg; aproximadamente 10⁶ bacterias), la endotoxina produce fiebre, activación del complemento C5a, C3b, predisposición a fagocitosis, estímulo de producción y activación de fagolisosomas macrofágicos y favorece la producción de anticuerpos en los linfocitos B. A dosis altas, hipotensión mediada por interleucinas, shock distributivo y coagulación intravascular diseminada. La endotoxina, junto a otras moléculas, se ha considerado clásicamente y se sigue considerando en revisiones exhaustivas recientes uno de las principales desencadenantes del shock séptico¹⁵.

Por esta causa el bloqueo de la endotoxina ha despertado gran interés científico y, sobre todo entre 1985 y 1995 se sucedieron estudios con terapias farmacológicas frente a la endotoxina (antisuero policlonal humano J5 de *E. coli*¹⁶, anticuerpo monoclonal murino E5¹⁷, anticuerpo monoclonal HA-1A¹⁸) con resultados poco satisfactorios en cuanto a reducción de mortalidad en la sepsis, motivo por el que finalmente no fueron aprobados para su uso en el ser humano. En su fracaso pudo influir una mala selección de pacientes quizás por la inclusión de enfermos con sepsis por grampositivos o con ventanas de inclusión muy largas cuando la endotoxemia ya había desencadenado el fracaso multiorgánico y su bloqueo puede tener poco o nulo impacto clínico^{19,20}.

En los últimos años se ha retomado el interés por las implicaciones de la endotoxemia y su potencial bloqueo influido, en parte, por el desarrollo de nuevos métodos de medición más sensibles y específicos²¹. Existen evidencias en la literatura que correlacionan la endotoxemia en el paciente ingresado en una unidad de críticos, con el desarrollo de sepsis grave en las siguientes 24 horas y con la mortalidad, independientemente de la etiología, a concentraciones $\geq 0,4$ mg/L²².

También las llamadas terapias "no farmacológicas", a través de métodos de depuración extrarrenal han despertado el interés de los médicos y de la industria. Así, se han hecho intentos de mejorar el pronóstico de los pacientes sépticos con hemofiltración, a distintos flujos y empleando filtros con membranas con distinta capacidad *adsortiva* obteniendo resultados un tanto dispares²³. Incluso se ha investigado la posibilidad de realizar plasmaféresis en pacientes sépticos con la finalidad de depurar los productos bacterianos causantes del daño tisular y los mediadores inflamatorios "excesivos" produciendo, en algunos trabajos²⁴, una disminución de la mortalidad frente a la terapia convencional. Esta potencial alternativa coadyuvante ha llevado al desarrollo de algunos dispositivos de adsorción de endotoxinas encaminados a disminuir la respuesta inflamatoria sistémica y facilitar el control hemodinámico.

Uno de estos dispositivos incorporados últimamente es el LPS Adsorber de Alteco®. Es un cartucho que tiene una estructura rígida de discos de polietileno poroso con un péptido con alta capacidad de adsorción de polisacáridos, quedando atrapados en su interior durante la hemoperfusión. Cuenta con poca experiencia clínica y no hay todavía datos sobre su impacto en el pronóstico de pacientes sépticos. Recientemente se ha presentado otro dispositivo (Oxiris® de Gambro) basado en una membrana de hemofiltración preheparinizada y modificada mediante la adición de un polication con carga positiva que permite la adsorción selectiva de endotoxinas, citokinas y anafilotoxinas²⁵. No obstante, al igual que en el producto anterior, aún cuenta con poca experiencia clínica lo que impide definir su papel en el manejo del paciente séptico.

Existe otro dispositivo desarrollado hace varios años, y que cuenta con amplia experiencia de uso clínico. El cartucho adsorbente PMX-H (Toraymyxin®) es un producto diseñado específicamente para disminuir la presencia de endotoxina en el

torrente circulatorio. Está formado por fibras de poliestireno y polipropileno (en una proporción 9:1) a las que se ha unido polimixina B que tiene alta capacidad de adsorción de endotoxina. El cartucho contiene 5 mg de polimixina por gramo de poliestireno²⁶. La capacidad de adsorción de endotoxina²⁷ y la seguridad de este dispositivo han sido probadas en diversos estudios^{6, 28} y en ensayos clínicos²⁹. Así mismo, se han publicado algunos artículos de opinión sobre el posible papel de este dispositivo en la sepsis³⁰.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la eliminación de la endotoxina sería crucial, ya que está bien reconocida como uno de los principales desencadenantes de todo el fenómeno inflamatorio de la sepsis. Sin embargo, una de las claves para la eficacia de estos dispositivos debiera ser su utilización precoz, cuando todavía sigue habiendo endotoxina circulante que va a mantener la amplificación de la respuesta inflamatoria uniéndose a sus receptores.

Para lograr su utilización precoz el sistema debe ser de fácil aplicación y baja complejidad. La hemoperfusión con polimixina B cumple estos requisitos ya que puede realizarse con cualquier monitor de los usados actualmente para la realización de técnicas de depuración extrarrenal (incluidos los empleados para técnicas continuas de depuración renal, cuyo uso está ampliamente extendido en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país). Por otra parte, el tratamiento recomendado en 1 ó 2 sesiones de corta duración (unas 2 horas) y con un flujo de sangre relativamente lento en el circuito (100-120 mL/min) disminuye los problemas técnicos y la posibilidad de complicaciones. No obstante, conviene considerar que la necesidad de anticoagulación con heparina (como en otras técnicas de depuración extrarrenal) podría ser una limitación en el posoperatorio inmediato y debe individualizarse. Igualmente, al ser la polimixina B el elemento adsortivo principal del dispositivo puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este antibiótico.

Desde la introducción de este dispositivo en Japón en 1994 se han llevado a cabo más de 80.000 tratamientos en este país⁵⁻⁷ (la mayor parte en pacientes con shock séptico de origen abdominal por gérmenes gramnegativos).

ESTUDIOS CLINICOS CON DISPOSITIVOS DE DEPURACION DE ENDOTOXINA

Aunque con algunos defectos metodológicos, se han publicado varios estudios controlados japoneses con el cartucho PMX-H. Tani et al.³¹, en 1998, publicaron un estudio fase II realizado en 70 pacientes en el que encuentran una mortalidad del 36% en el grupo tratado frente a un 54% en el grupo control. En 2001 Nemoto et al.³² realizan un estudio randomizado abierto en 98 pacientes encontrando de nuevo un descenso de la mortalidad (41 frente a 11%) y señalando la posibilidad de que el nivel de gravedad se relacione con el efecto del tratamiento ya que esta diferencia no se detecta en un subgrupo de pacientes con un APACHE superior a 28. Este mismo grupo posteriormente publica su experiencia con controles históricos

sobre una cohorte prospectiva de 314 pacientes, encontrando, de nuevo, un descenso significativo de la mortalidad (68% frente a 32%) pese a que en un 20% de los pacientes se detectó la presencia de gérmenes grampositivos³³.

En 2005, Vincent et al.²⁹ presentaron los datos de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, en hospitales europeos incluyendo un total de 36 pacientes sometidos a cirugía abdominal que desarrollaron sepsis severa. Se empleó el dispositivo de hemoperfusión con polimixina PMX-H en 17 pacientes y 19 pacientes (control) recibieron el tratamiento antimicrobiano empírico o dirigido asignado sin depuración de la endotoxemia. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con el dispositivo (1 sesión de hemoperfusión de 2 horas) presentaron mejoría del índice cardíaco a las 24 horas ($p=0,012$) y a las 48 horas ($p=0,032$) y un menor deterioro de la función renal ($p=0,043$), sin diferencias en la mortalidad a los 28 días o en la disfunción orgánica medida por SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Con posterioridad, Cruz et al.³⁴ realizaron un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados y 19 no aleatorizados, con 1425 pacientes, (978 sometidos a hemoperfusión con PMX-H y 447 con terapia estándar), incluyendo la amplia experiencia de su uso en Japón y comprobando la seguridad del procedimiento. Los autores encontraron una mejoría en el control hemodinámico, representada por un incremento en la presión arterial media (PAM) en torno a 19 mmHg (15-22 mmHg; $p=0,001$), una menor necesidad de aminas tras la hemoperfusión, de 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,4-3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; $p=0,01$) y una mejoría en el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 32 unidades (23-41 unidades; $p<0,01$). Por último, encontraron una reducción del riesgo de mortalidad a los 28 días de RR 0,53 (0,43-0,65). Si bien es cierto que el tamaño muestral del metaanálisis es amplio, quizá éste adolece de la limitación de no poderse valorar todos los objetivos en todos los estudios.

Recientemente el mismo grupo de Cruz et al.³⁵ han comunicado los resultados de un ensayo clínico multicéntrico (10 hospitales), aleatorizado y controlado en 64 pacientes con sepsis grave de origen abdominal, 34 de ellos sometidos a 2 sesiones de hemoperfusión con PMX-H durante 2 horas, repitiendo una segunda sesión a las 24 horas. Ambos grupos eran homogéneos en edad y aplicando criterios de gravedad (SOFA y APACHE II). El tamaño muestral de este estudio es pequeño porque en el diseño, previo a su inicio, se establece la realización de un análisis intermedio con unas condiciones que en caso de cumplirse detendrían la inclusión. Se estima un cálculo de muestra, (con un poder del 80% y un α de 0,05 para 2 colas) basados en el objetivo primario de lograr una mejoría de la presión arterial (un cambio de 5 mmHg en la diferencia de la PAM entre el grupo tratado y el placebo) de 60 pacientes por rama. Así mismo, este cálculo de la muestra, explican que permitiría también (con suficiente poder) detectar un hazard ratio de 0.5 entre el grupo de tratamiento y el placebo en la mortalidad. Se supone, basado en los datos de mortalidad general del shock séptico, que la mortalidad del grupo placebo sería del 55%. Se planifica un análisis intermedio con los primeros 30 pacientes de cada grupo seguidos hasta el alta hospitalaria. Se predefinen reglas

para finalizar el estudio en ese momento según Hazard Ratio (HR) en el modelo de supervivencia de regresión proporcional de Cox: si polimixina (grupo tratamiento) se asociaba con reducción del HR la p debería ser $< 0,029$ para detener el estudio y si se asociaba con aumento, la p tendría que ser $< 0,05$ para terminar. Los análisis se hacen por intención de tratar. Encuentran que la PAM aumentó en el grupo tratado de 76 a 84 mmHg ($p < 0,001$) y no en el placebo y la mortalidad fue 32% (11 de 34) en el grupo tratamiento y 53% (16 de 30) en el grupo convencional (HR no ajustado 0,43; IC95% 0,2-0,94); (HR ajustado 0,36; IC95% 0,16-0,8) por lo que los autores concluyen que el tratamiento con el cartucho de polimixina disminuye la mortalidad y no consideran ético seguir el estudio.

Los resultados mostraron también una menor necesidad de aminas y un mejor cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, todos ellos con significación estadística, en el grupo tratado, siendo superponibles a los que mostraba el metaanálisis previo³⁴.

Si bien este estudio ha sido ampliamente considerado en la comunidad médica internacional y es uno de los pocos ensayos clínicos aleatorizados que parecen reducir la mortalidad en la sepsis, ha recibido diversas críticas. Algunas de las principales objeciones al mismo se derivan de la necesidad de alargar el intervalo de observación por encima de los 28 días, ya que las curvas de supervivencia tienden a juntarse en el seguimiento y la diferencia en la mortalidad a los 28 días no muestra diferencias estadísticamente significativas en el test de Fischer (11/34 vs 16/30; OR 0,42; IC 95% 0,13-1,29; $p = 0,13$) por lo que quizás la conclusión de que disminuye la mortalidad es discutible, pudiendo ser más correcto concluir que lo que produce es un mayor tiempo de supervivencia³⁶⁻³⁹.

EXPERIENCIA NACIONAL EXISTENTE EN EL MANEJO DE DISPOSITIVOS DE ADSORCIÓN DE ENDOTOXINAS, VENTAJAS E INCONVENIENTES DE ESTOS DISPOSITIVOS

En nuestro país se llevó a cabo un estudio multicéntrico abierto, en 5 hospitales, entre Septiembre y Diciembre de 2006³⁹. Se trató, tras obtener el consentimiento informado, a 13 pacientes con sepsis grave o shock séptico secundario a perforación intestinal con 2 sesiones de hemoperfusión separadas 24 horas con el cartucho PMX-H. Los pacientes tenían una edad media de 71 ± 8 años con un SOFA de $9,5 \pm 2$ y un APACHE II de 24 ± 6 . Se observó una mejoría hemodinámica significativa entre el comienzo de la primera sesión de hemoperfusión y el final de la segunda pasando la dosis de noradrenalina de $0,89 \pm 0,3$ a $0,32 \pm 0,23$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p < 0,05$). En 3 pacientes con bajo gasto ($\text{IC} < 2,5$ $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) al inicio de la hemoperfusión se produjo un aumento tras la primera sesión de $2,1 \pm 0,3$ a $3,4 \pm 0,3$ $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ($p < 0,05$). El déficit de base mejoró pasando de -9 ± 3 a -3 ± 3 ($p < 0,05$) tras la primera hemoperfusión. Se detectó un descenso en la caída de plaquetas desde 214.000 ± 75.000 a 91.000 ± 21.000 ($p < 0,05$) entre el inicio del primer tratamiento y el final del segundo. La mortalidad de esta serie fue del 46%, siendo la predicha por APACHE II de 52%. No se detectó ninguna complicación hemorrágica ni

Tabla 1	Posibles indicaciones de tratamiento con PMX-H
Perfil del paciente que podría beneficiarse de hemoperfusión con PMX-H: presencia de los siguientes criterios:	
<ul style="list-style-type: none"> • Shock séptico o sepsis grave de origen intraabdominal* • Control efectivo del foco+ • Resucitación adecuada (en fluidos y soporte vasoactivo) • Administración precoz y a dosis adecuadas de antibiótico/s potencialmente activo/s frente a microorganismos gramnegativos habituales • Empeoramiento en las siguientes 6 horas de la cirugía manifestado por al menos dos de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> Lactato > 3 mmol/L o aclaramiento de lactato < 10% Oliguria progresiva y < 0.5 mL/Kg durante > 2 horas Criterios de ALI (pO₂/FiO₂ < 300) Mayor requerimiento de aminas vasoactivas Incremento del SOFA ≥ 2 puntos en las primeras 6 horas⁵ Demostración de endotoxemia ≥ 0.6 mg/L 	
Contraindicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • < 30.000 plaquetas/mm³ • Alergia a polimixina 	

* Eventualmente considerar su uso también en pacientes con shock séptico, un foco de origen con predominante participación de microorganismos gramnegativos (infección necrosante de partes blandas, foco urológico con drenaje del foco) o una meningococemia (en estos casos puede ser útil la demostración de endotoxemia ≥ 0,6 mg/L (por el método EAA21, 22).⁺ El tratamiento con PMX-H solo debe considerarse cuando se está seguro de haber realizado un control quirúrgico adecuado del foco séptico.⁵ En pacientes con fracaso multiorgánico de más de 24 h de evolución no se recomienda el empleo de PMX-H porque no cabe esperar un beneficio significativo.

de anafilaxia. La anticoagulación no se protocolizó, dejando libertad a cada centro para que lo adecuara a las necesidades del paciente. En 7 de las 26 sesiones realizadas no se anticoaguló el circuito y sólo hubo un caso de coagulación precoz del sistema. Se concluyó que el tratamiento es seguro, aunque provoca un descenso de la cifra de plaquetas, y que su uso se acompaña de un descenso de la necesidad de vasopresores. En los pacientes con shock hipodinámico el tratamiento puede proporcionar una mejora del índice cardíaco.

PERFIL DEL PACIENTE CANDIDATO A TRATAMIENTO CON PMX-H

En virtud de la experiencia que se ha acumulado con el uso clínico del cartucho PMX-H y de los estudios aleatorizados publicados podría definirse un perfil de pacientes que se beneficiarían de este procedimiento.

Hay que entender esta terapia como un método coadyuvante añadido al mejor tratamiento posible, pero no sustituti-

vo de nada. Potencialmente se beneficiarían aquellos pacientes con sepsis grave secundaria a un foco abdominal, con persistencia de la disfunción orgánica o del shock séptico durante más de 6 horas post-intervención quirúrgica resolutive o control del foco y tras una adecuada resucitación guiada por objetivos. Igualmente debiera asegurarse un tratamiento antibiótico adecuado y precoz, dirigido al foco⁴⁰.

Aquellos pacientes en los que se han aplicado las medidas teóricamente más adecuadas, han tenido un correcto control del foco y siguen empeorando en las siguientes 6-12 horas tienen una alta mortalidad¹ por lo que actuar con dispositivos de adsorción de endotoxinas en ellos precozmente, cuando estas pueden estar jugando todavía un papel fisiopatológico en la persistencia de la disfunción orgánica, parecería adecuado. También se podrían beneficiar aquellos pacientes con signos de sepsis y una endotoxemia elevada determinada por quimio-luminiscencia (> 0,6 mg/L)^{21,22} aunque delimitaríamos este subgrupo de pacientes según se propone en la tabla 1 con las especificaciones técnicas propuestas en la tabla 2.

Debería ser un criterio de exclusión la imposibilidad para tratar la causa de la sepsis grave, una intervención quirúrgica no resolutive ó un periodo mayor de 24 horas desde el inicio del cuadro séptico con situación de fracaso multiorgánico (FMO) establecido, ya que en estos casos hay una alta probabilidad de futilidad terapéutica y depurar endotoxina tendría ya poco sentido.

Dentro de un máximo de 12 horas post-cirugía, se podría realizar una sesión de hemoperfusión con PMX-H a un flujo de sangre de 100-120 mL/min durante un mínimo de 2 y un máximo de 3 horas (a partir de este momento la saturación de la membrana del cartucho lo hace inefectivo). Dentro de un periodo comprendido entre las 22 y las 26 horas siguientes de la primera sesión sería recomendable realizar una segunda sesión de iguales características si el paciente sigue con criterios de severidad y/o se puede determinar una elevada endotoxemia (> 0,6 mg/L) pudiendo ser conveniente incluso una tercera sesión si dichos niveles siguen elevados⁴¹.

La anticoagulación del circuito extracorpóreo se realizará siguiendo los protocolos de cada servicio para mantenimiento de la permeabilidad del mismo, en principio considerando no emplear heparina en pacientes con trombopenia grave (< 30.000 plaquetas/mm³).

Es aconsejable leer las recomendaciones de la ficha técnica cuidadosamente antes de conectar el cartucho a una máquina de depuración extrarrenal para asegurar un purgado sin que en ningún momento entre aire en el dispositivo dado que está embebido en un líquido conservante que se debe eliminar en el purgado pero si entra aire se inutiliza su capacidad adsorptiva siendo inservible aunque se vuelva a purgar.

Tabla 2	Especificaciones técnicas para la aplicación de la terapia de hemoperfusión con el sistema PMX-H	
Sesiones	2 sesiones separadas 24 horas	
Duración	2 horas	
Monitor	Cualquier monitor para técnicas continuas o intermitentes (en algún monitor para técnicas continuas puede ser necesario un procedimiento específico de cebado)	
Cebado	Cebado con alto volumen (4000 mL)	
Acceso venoso	No necesita otra depuración	Catéter de diálisis de 11-12 F.
	Requiere otra terapia	Catéter de 13-14F.
Flujo de sangre	100-120 mL/min	
Flujo de diálisis, ultrafiltrado o extracción	Ninguno	
Anticoagulación	Heparina NO contraindicada	Heparina no fraccionada, 0,5 a 20 U/Kg/hora.
	Heparina contraindicada	Anticoagulación alternativa (Epoprostenol, Nafamostat,...) o incluso no anticoagular el circuito
Controles durante el tratamiento	Tan solo si se usa anticoagulante para controlar su efecto sistémico.	

BIBLIOGRAFÍA

- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 222-31.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299: 2294-303.
- Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multinational placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1935-47.
- Eisai Medical Research Inc. (Alec Wittek MD, Study Director). ACCESS: A Controlled Comparison of Eritoran Tetrasodium and Placebo in Patients With Severe Sepsis. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00334828.
- Data on file. Toray Medical Co, Ltd.
- Sato T, Shoji H, Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Ther Apher Dial* 2003 ; 7: 252-8.
- Shimizu T, Endo Y, Tsuchihashi H, Akabori H, Yamamoto H, Tani T. Endotoxin apheresis for sepsis. *Transfus Apher Sci* 2006; 35: 271-82.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-91.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- 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: 1250-6.
- Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33: 575-90.
- Palencia Herrejón E. La sepsis: definiciones y estadios. REMI <http://remiuninetedu/2004/06/REMIC012004>.
- Candel FJ, Martinez-Sagasti F, Matesanz M, Gonzalez Del Castillo J, Ortuno F, Martin FJ, et al. Detection and initial management of the systemic inflammatory response syndrome in medicine emergency room: 24 hours follow-up in a general hospital. *An Med Interna* 2008; 25: 205-8.
- Leon Gil C, Garcia-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventos A, Borges Sa M, Candel Gonzalez FJ, et al. [Consensus

- document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments]. *Med Intensiva* 2007; 31: 375-87.
15. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009 ; 37: 291-304.
 16. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982 ; 307: 1225-30.
 17. Greenman RL, Schein RM, Martin MA, Wenzel RP, MacIntyre NR, Emmanuel G, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 1991; 266: 1097-102.
 18. Ziegler EJ, Fisher CJ, Jr., Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1991 ; 324: 429-36.
 19. Martínez-Sagasti F. Ensayos clínicos en sepsis: un análisis crítico (primera parte). *REMI* 2009;9(10):A 110. <http://remiuninet-edu/2009/10/REMIA110.html>
 20. Martínez-Sagasti F. Ensayos clínicos en sepsis: un análisis crítico (segunda parte). *REMI* 2009;9(10):A111. <http://remiuninet-edu/2009/10/REMIA111.html>
 21. 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.
 22. 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.
 23. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Schultz MJ, Vroom MB. Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care* 2007; 22: 1-12.
 24. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-9.
 25. Rimmele T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 421-7.
 26. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003; 7: 108-14.
 27. 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.
 28. Ruberto F, Pugliese F, D'Alio A, Martelli S, Bruno K, Marcellino V, et al. Clinical effects of use polymyxin B fixed on fibers in liver transplant patients with severe sepsis or septic shock. *Transplant Proc* 2007; 39: 1953-5.
 29. 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.
 30. Ronco C. The place of early haemoperfusion with polymyxin B fibre column in the treatment of sepsis. *Crit Care* 2005; 9: 631-633.
 31. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, et al. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs* 1998; 22: 1038-44.
 32. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, et al. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 2001; 19: 361-8; discussion 8-9.
 33. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial Transplant* 2003; 32: 602-7.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Vincent JL. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1968; author reply 9-70.
 37. Amaral AC. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009 ; 302: 1968-1969; author reply 9-70.
 38. Kida Y. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1969; author reply -70.
 39. Maynar J, Herrera M, Marti F, Sánchez-Izquierdo JA, Martínez-Sagasti F, Fonseca F. Hemoperfusion with Toraymyxin in patients with severe sepsis due to intestinal perforation. *Inflamm Res* 2007; 56 (Supp):S238.
 40. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
 41. Novelli G, Ferretti G, Poli L, Pretagostini R, Ruberto F, Perrella SM, et al. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant Proc* 2010; 42: 1021-24.