

Nuevas estrategias extracorpóreas para el síndrome sepsis

Augusto Vallejos

Consejo de Nefrología Crítica

ANBA

Secuencia fisiopatogénica en la sepsis y MODS

AGRESIÓN INFECCIOSA



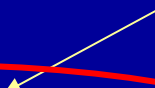
DESENCADENANTES INICIALES
Exotoxinas , endotoxinas , ácido teicoico, peptidoglicano



ACTIVACIÓN CELULAR
MACROFAGOS, POLIMORFONUCLEARES

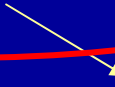


LIBERACIÓN DE MEDIADORES:
TNF, IL-1, PAF, NO, IL-6, IL-10, ETC



Liberación ROS y ácido araquidónico

Act de complemento y coagulación



LESION ENDOTELIAL



LESION TISULAR



DISFUNCIÓN ORGANICA MÚLTIPLE



DOSIS RENAL DEL PACIENTE CON IRA

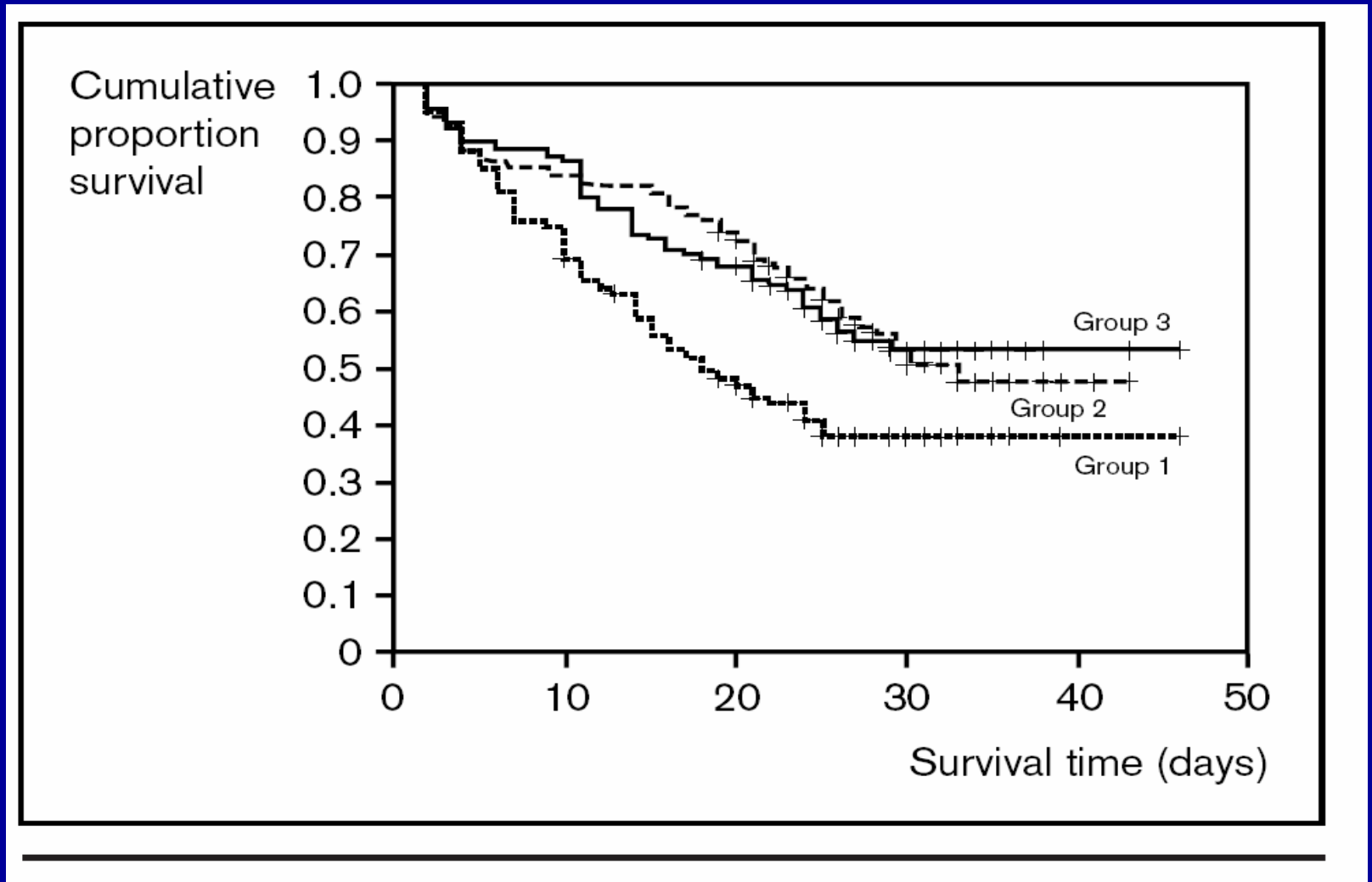


Figura 1. Kaplan-Meier en tres grupos pacientes tratados con dosis incrementadas de reemplazo renal.

Estudios experimentales de CVVH en sepsis c/s IRA

Study (first author)	Model	Mediator	Therapy	Effect
Grootendorst [2]	Pigs	Not studied	HV-CVVH	Survival +
Gomez [19]	Dogs	Not studied	HF	Cardiac function +
Heidemann [35]	Rats	TXB ₂ , ↓ PG _{1α} ↓, TNF-α =	CAVH	Survival +
Stein [33]	Pigs	Not studied	CAVH	Hemodynamics +
Lee [20]	Pigs	Not studied	CAVH	Survival +
Bottoms [28]	Pigs	Prostacyclin = PGE ₂ =, TNF =	CVVH	No elimination
Kellum [22]	Rats	IL-6	HF	Elimination

+: Improved, ↓: reduced plasma levels, =: no change of plasma levels. HV-HF: High-volume hemofiltration, HF: hemofiltration, CAVH: continuous arteriovenous hemofiltration, CVVH: continuous venovenous hemofiltration.

Estudios clínicos de CVVH en sepsis c/s IRA

Study (first author)	Patients n/disease	Therapy	Mediator	Elimination in the ultrafiltrate	Effect on plasma levels	Clinical data
Heering [10]	33 sepsis/ cardiac failure	CVVH	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-2, IL-10, TNF-RII, IL-11ra, IL-2R, IL-6R	Detection of cytokines in the ultrafiltrate	No reduction	Improvement of cardiovascular hemodynamics
Hoffmann [11]	16 MOF	CVVH	TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8, C5a, C3, C3a	Detection of IL-8	Complement ↓	Improvement of cardiovascular hemodynamics
Kellum [23]	13 ARF, SIRS	CVVH/D	TNF- α , IL-6, Selectin, Etox	Minimal	No reduction: IL-6, IL-10; reduction of TNF- α	n.s.
Van Bommel [34]	9 SIRS	CVVH	TNF- α , sTNFr I/II, IL-1ra	IL-1ra	No reduction	No effect
De Vriese [24]	15 sepsis	CVVH	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1ra, sTNFr-I/II, IL-10	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1ra, sTNFr-I/II	Reduction	Improvement of cardiovascular hemodynamics
Sanchez [25]	30 trauma ARF	15 CVVH 15 controls	TNF- α , IL-6	Elimination TNF- α , IL-6	No reduction	n.s.
Sander [31]	28 SIRS	CVVH, controls	TNF- α , IL-6	IL-6	No reduction	No improvement of hemodynamics
Schumacher [32]	Sepsis	CVVH	NO ₂ /NO ₃	n.s.	Reduction	n.s.
Cole [4]	11 sepsis/ MOF	CVVH/ HV-HF	Anaphylatoxins C3a, C5a	Minimal	Reduction	Greater reduction of vasopressors by HV-HF
Cole [1]	24 early sepsis	CVVH vs. no CVVH	IL-6, IL-8, IL-10 and C3a, C5b	n.s.	No difference	No clinical improvement

ARF: Acute renal failure; MOF: multiorgan failure; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; HV-HF: high-volume hemofiltration; HF: hemofiltration; CAVH: continuous arteriovenous hemofiltration; CVVH: continuous venovenous hemofiltration; CVVHD: continuous venovenous hemodiafiltration; ns: not studied.

A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis

Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C.
Crit Care Med. 2002 Jan;30(1):100-6.

24 pacientes con shock séptico

Randomización: < 12 hs. de UTI

a) Grupo CVVH: 48 hs de CVVH 2 L/hr isovolémica.

b) Grupo control: sostén convencional.

Mediator	Hemofiltration			Control		
	Baseline	72 Hrs	p Value	Baseline	72 Hrs	p Value
C3a	410 (325)	200 (260)	<.01	290 (295)	190 (130)	.06
C5a	31 (25)	19 (16)	.04	29 (12)	22 (12)	.02
IL-6	1296 (217)	370 (543)	.09	2051 (25,015)	179 (445)	<.01
IL-8	97 (378)	49 (43)	.09	189 (865)	48 (45)	.01
IL-10	21 (357)	47 (383)	NS	60 (581)	37 (62)	NS
TNF- α	337 (156)	345 (91)	NS	340 (138)	332 (199)	NS

MODS en el grupo CRRT 3.3, en control 4.1 (p=ns)

Mortalidad en el grupo CRRT= 4/12, en control = 4/12

Conclusión: Este estudio halló que CVVH usando la tecnología “renal” actual no redujo los niveles plasmáticos de varios mediadores inflamatorios ni evitó la subsecuente disfunción multiparenquimatosa.

Mediadores que actúan en la cascada inflamatoria y su peso molecular

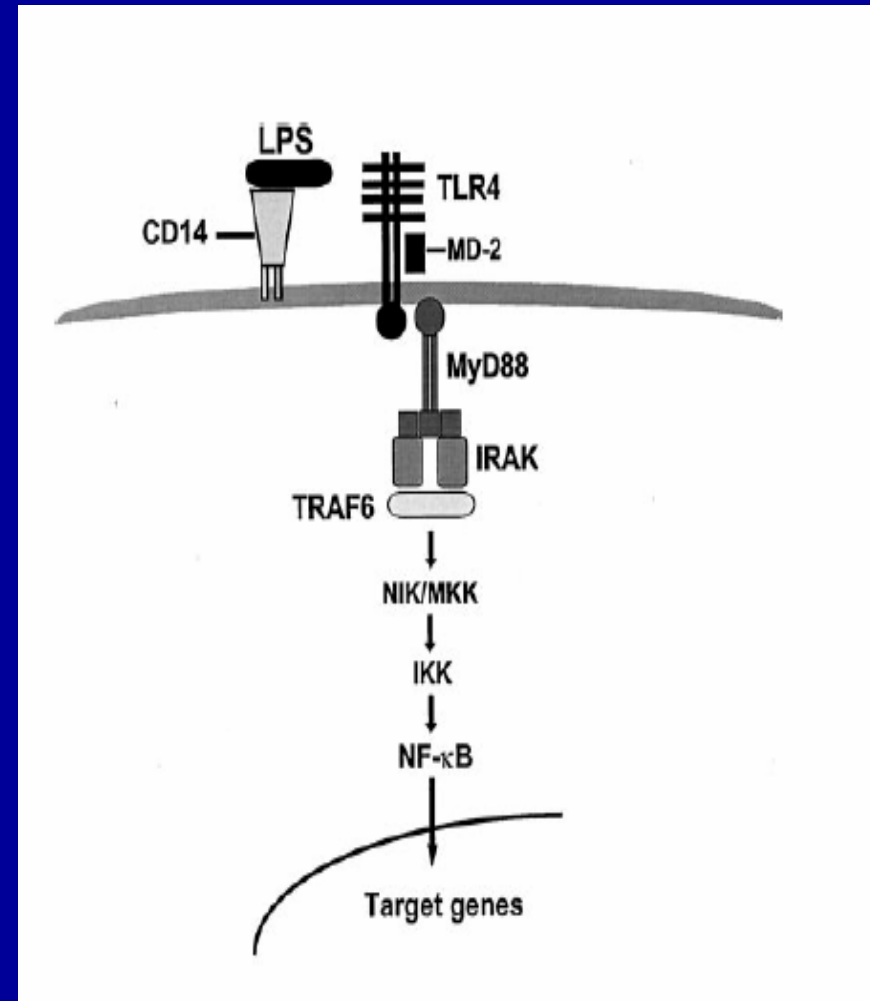
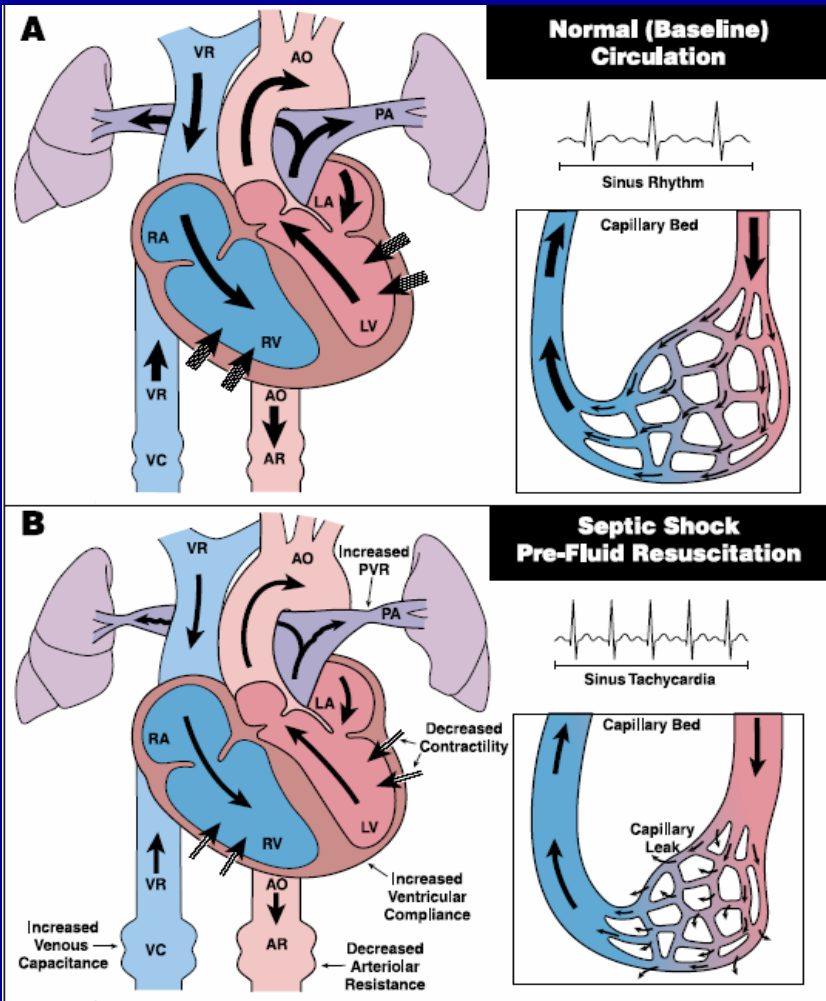
Mediador Proinflamatorio

Peso molecular (kDa)

- Lipido A 2-4
- Fragmentos de lipopolisacárido (LPS) <8
- Fracción de complemento 3 activado (C3a) 8.9
- Péptido inhibitorio del granulocito II (GIP II) 9.5
- Interleukina 8 (IL8) 10
- Fracción de complemento 5 activado (C5a) 11
- Interleukina 2 (IL2) 15
- Interleukina 1- β (IL1 β) 17
- Factor de necrosis tumoral- α (monomérico) (TNF- α) 17
- Factor D 23
- Interleukina 6 (IL6) 23-30
- Péptido inhibitorio del granulocito (IGIP I) 28
- Factor de necrosis tumoral- α (trimérico) (TNF- α) 55
- Lipopolisacárido (LPS) >100

Mediadores anti-inflamatorios

- Receptor A de IL1 (IL1RA) 17
- Interleukina 10 (IL10) 35-40
- Receptor de IL2 (IL2R) 55-75
- Receptor tipo 2 del TNF- α (TNF α -RII) 75
- Receptor de IL6 (IL6R) 89

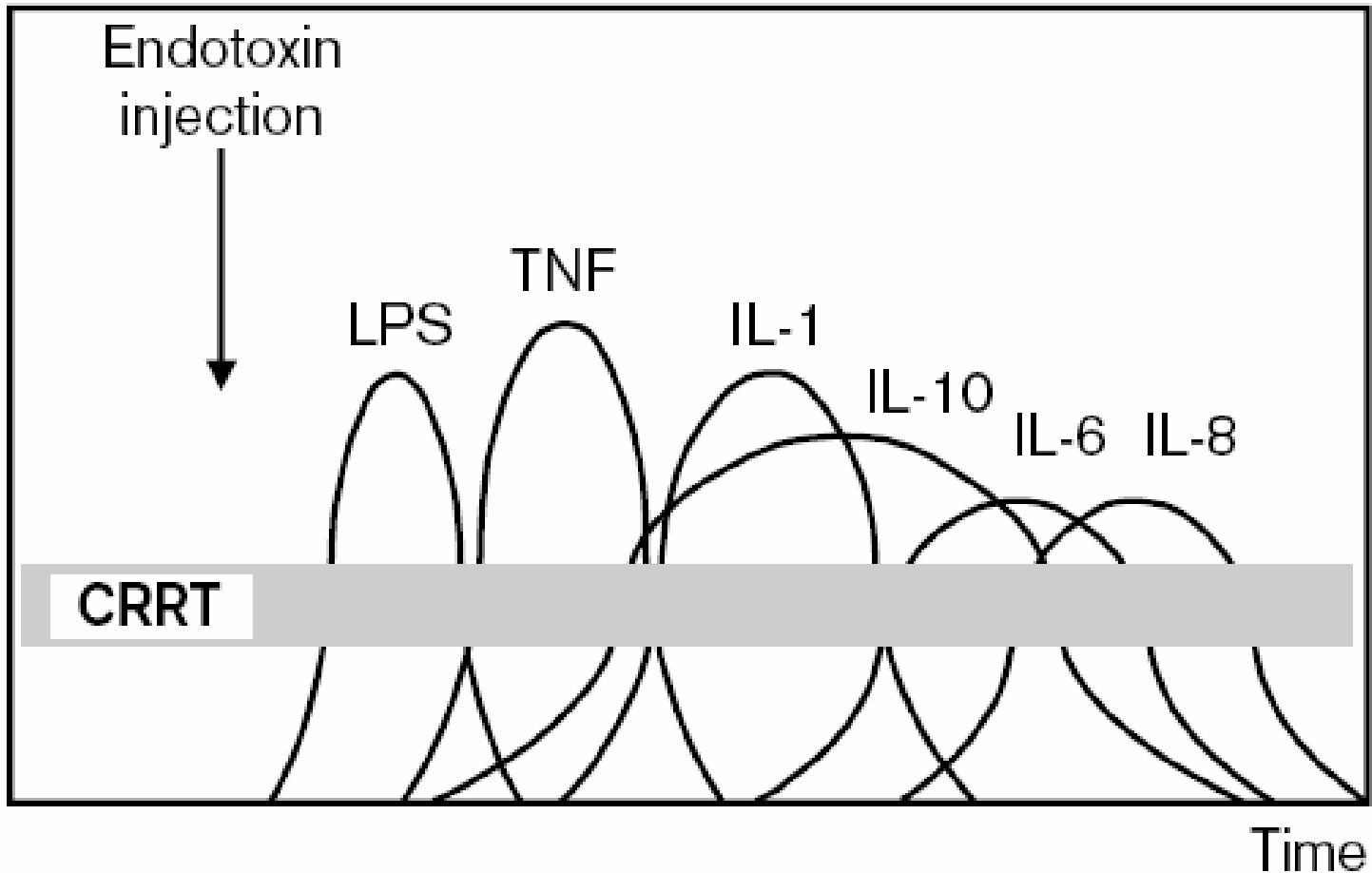


Cardiac Inflammation and Innate Immunity in Septic Shock

Vallejo J, et al. *CHEST* 2002; 121:1329–1336)

Hipótesis de concentración pico de CK

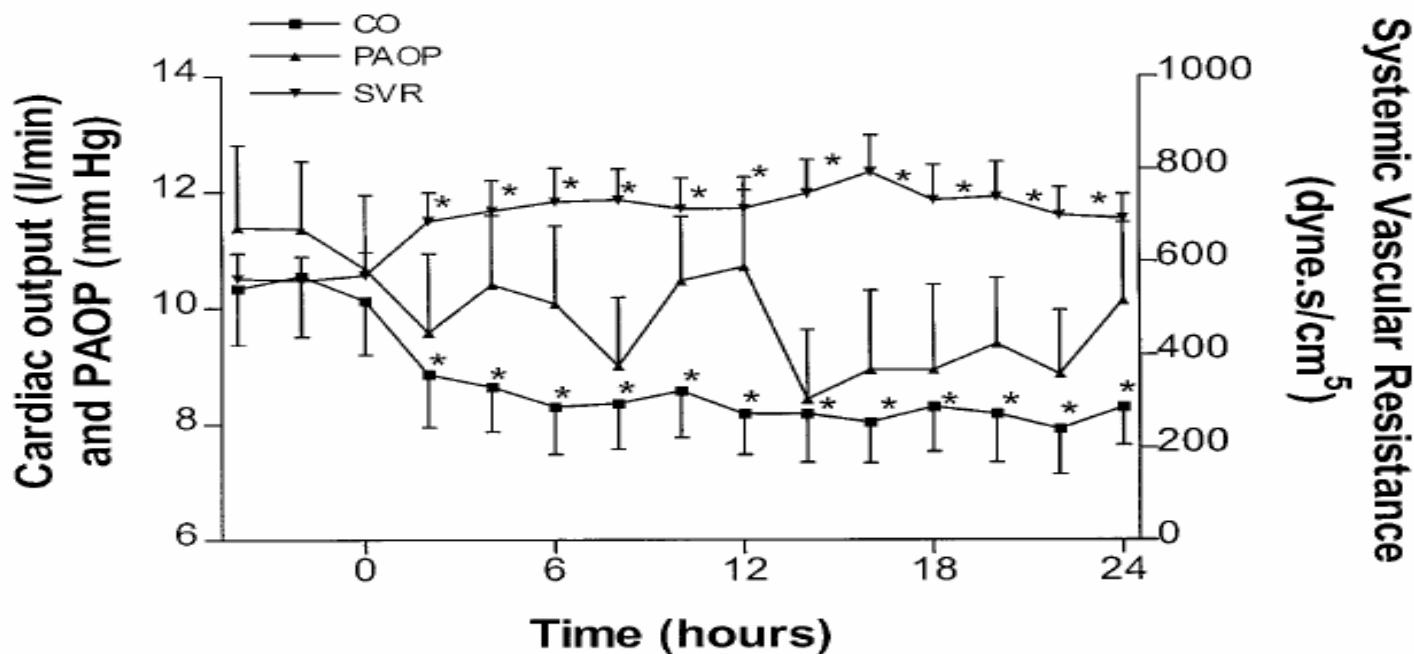
Plasma concentrations



Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients

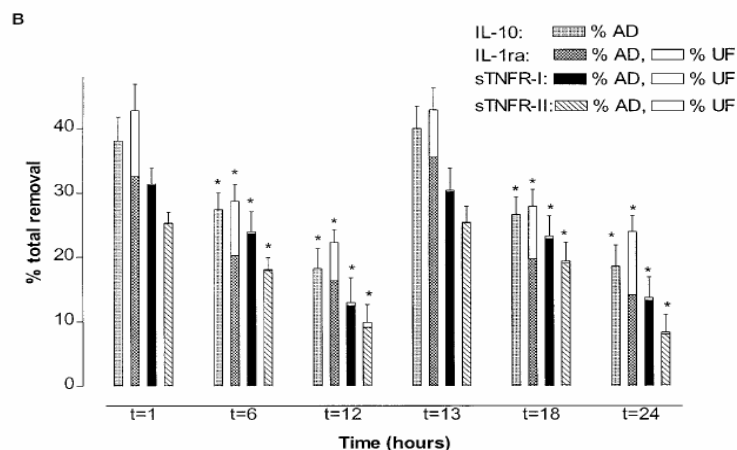
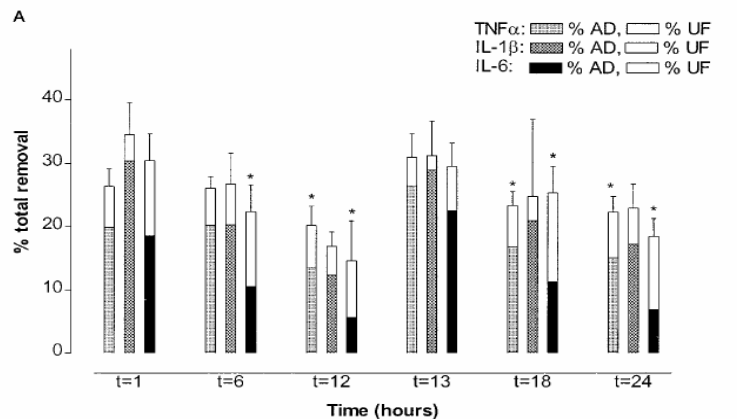
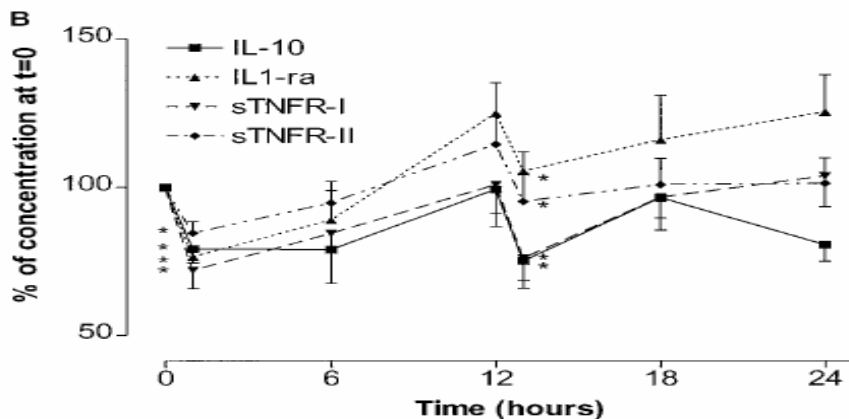
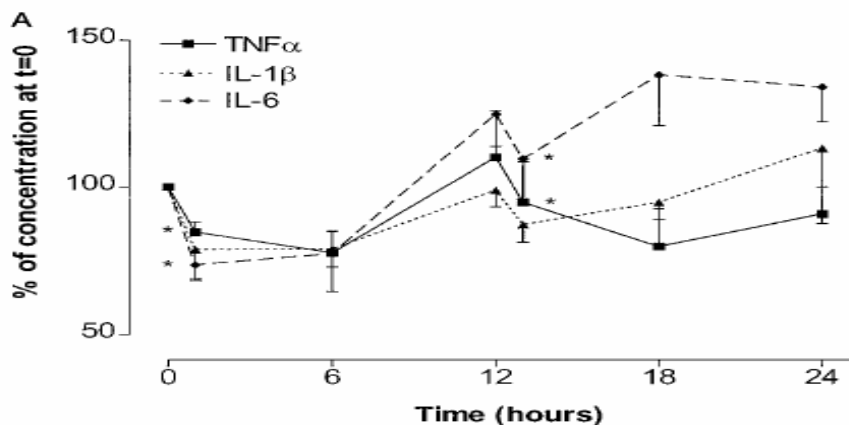
LAMEIRE, et al. J Am Soc Nephrol 10: 846–853, 1999

15 pacientes con shock séptico e IRA.
APACHE II: 24-41.
Prisma con filtro AN69.
QB: 100 ml/min >> 200 mL/min y viceversa.
Cambio de filtro c/12 hs.



Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients

LAMEIRE, et al. J Am Soc Nephrol 10: 846–853, 1999



Los resultados indican que una remoción óptima de citocinas con CVVH y membrana AN69 podría ser obtenida con una combinación de una alta tasa QB/ ultrafiltración frecuentes cambios de membrabas.

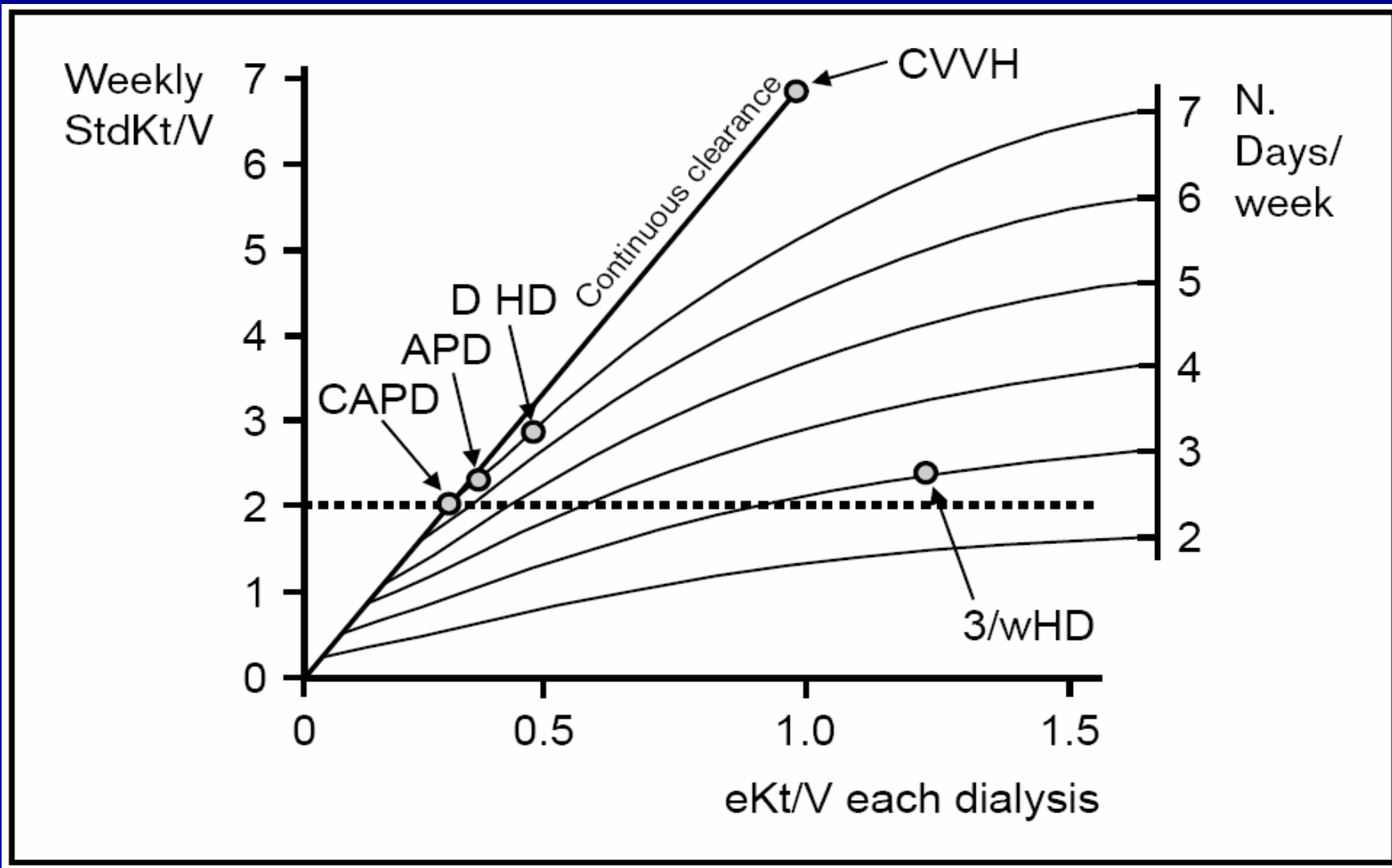


Figure 2. Niveles de adecuación obtenidos con diferentes esquemas de terapias de reemplazo renal

Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock

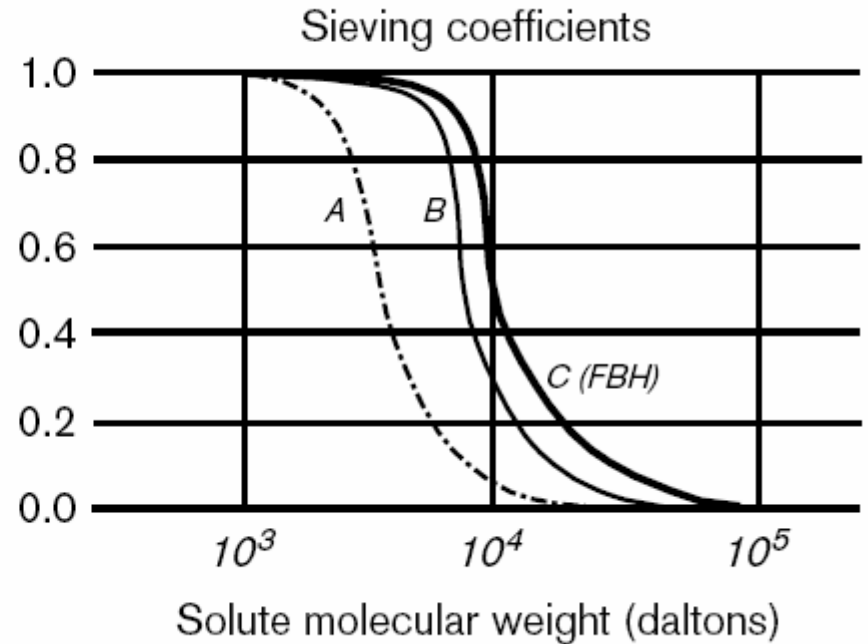
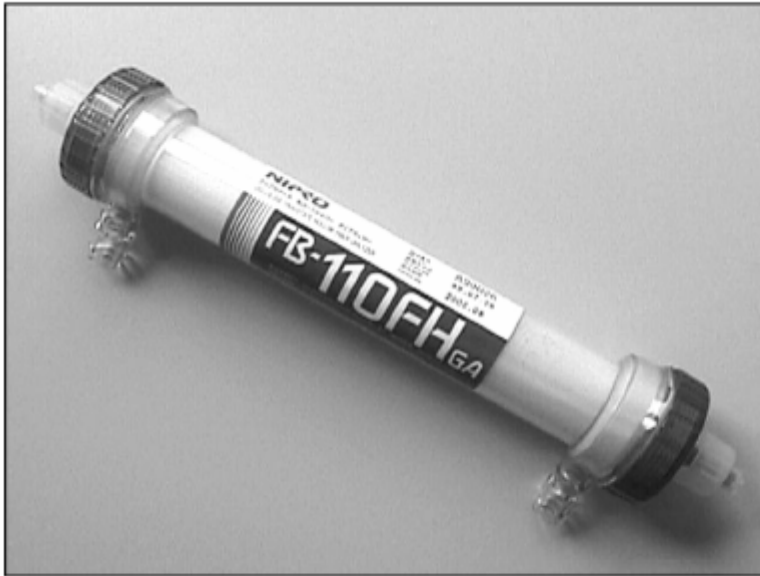
Honore P, Crit Care Med 2000 Vol. 28, No. 11

- 20 pacientes con falla circulatoria intratable < 24 hs. de UTI
- Cateter 14-Fr
- Hemofiltro de PS (1.6 m², 35-kD)
- STHVH (Período de 4-hr, UF de 35 L, balance neutro) por 4 días por lo menos.
- Luego de STHVH, se usó Prisma , a 24 litros /d.

Resultados:

- 11/20 respondieron hemodinámicamente.
- 9/11 “respondedores” sobrevivieron a los 28 d.
- 0/9 “no respondedores” sobrevivieron a los 28 d.
- Mortalidad predecida en los 20 pacientes (basada en APACHE II, SAPSII, nivel de lactato, >3 fallas orgánicas)= 79%
- Mortalidad lograda= 55%. (p<0.01)
- La mortalidad estuvo asociada a la espera en el ingreso al tratamiento y a la dosis lograda, entre los “respondedores” y los “no respondedores”.

Filtros hiperpermeables



Filtro FB 110 FH (Nipro, Osaka, Japan)

Membrana A : típica “low flux membrane”.

Membrana B: Típica “high flux membrane”.

Membrana C (FBFH series) es una membrana hiperpermeable.

El SC para albúmina es mayor que otras membranas (0.06)

Review of endotoxin-adsorbing direct hemoperfusion therapy using a column containing polymyxin B immobilized fiber

Table 4. Polymyxin B therapy-induced changes in plasma endotoxin concentration and outcome*

Assay	Sampling time			
	Before	After		
New PCA	Survivors	93.0 ± 43.9 (24)	0.018	26.6 ± 4.9 (24)
	Nonsurvivors	90.7 ± 50.0 (18)	NS	109.7 ± 79.5 (18)
PCA	Survivors	14.9 ± 5.7 (27)	0.001	9.7 ± 4.8 (21)
	Nonsurvivors	21.3 ± 11.3 (19)	NS	15.6 ± 10.0 (19)
Toxicolor	Survivors	320.1 ± 213.2 (48)	0.002	316.0 ± 209.1 (37)
	Nonsurvivors	317.7 ± 205.1 (27)	0.02	60.2 ± 13.4 (23)

*Wilcoxon signed-rank test. Data given as mean ± SEM.

Table 3. Results of polymyxin B therapy*

Criteria	Statistical Significance Wilcoxon signed-rank test	
2-week survival rate (%)	51.1	
4-week survival rate (%)	39.8	
Goris score before PMX treatment (n = 88)	6.1 ± 0.3	
Goris score 2 week after PMX treatment (n = 43)	3.0 ± 0.4	} P < 0.001
Number of failed organs before PMX treatment (n = 88)	4.6 ± 0.2	
Number of failed organs 2 weeks after PMX treatment (n = 44)	2.4 ± 0.3	} P < 0.001

*Total patients, n = 88. Data given as mean ± SE.

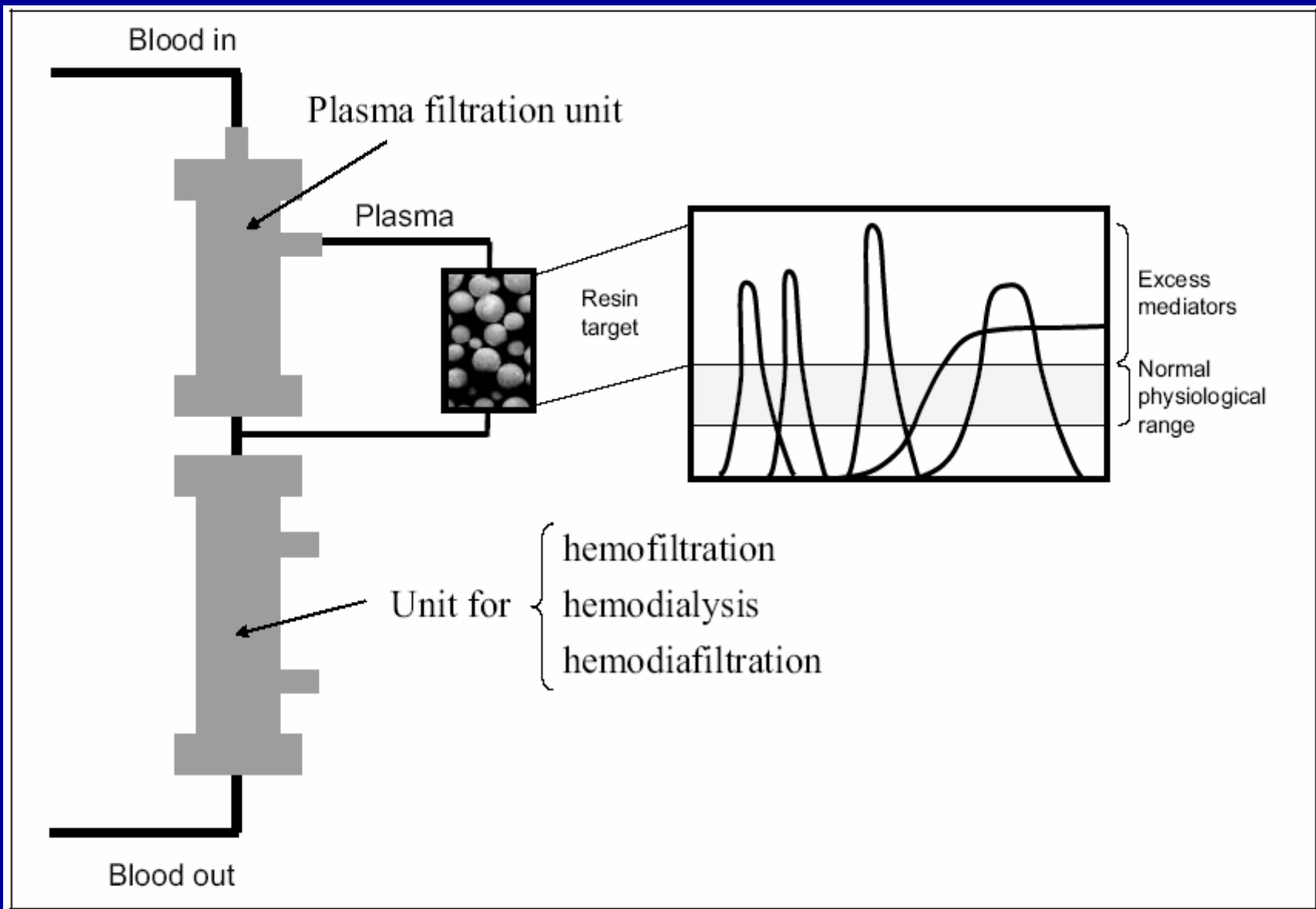
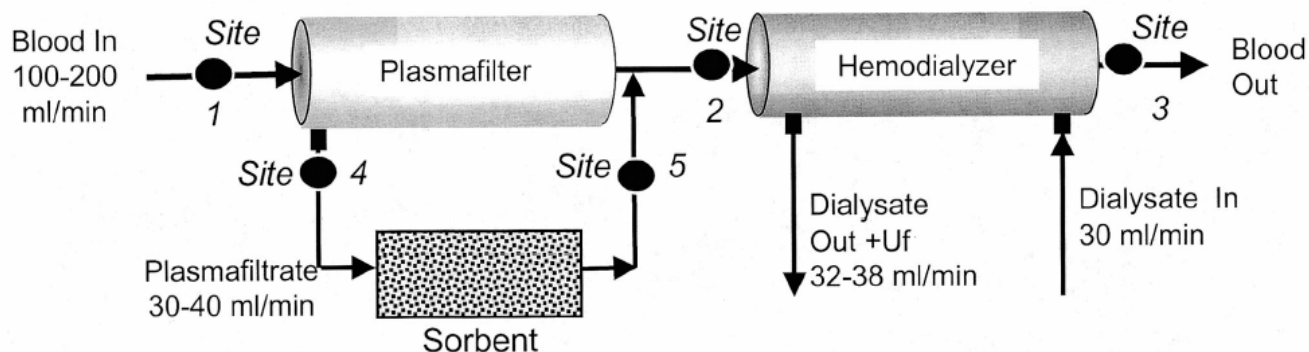


Fig. 1. Diagrama esquemático de CPFA.

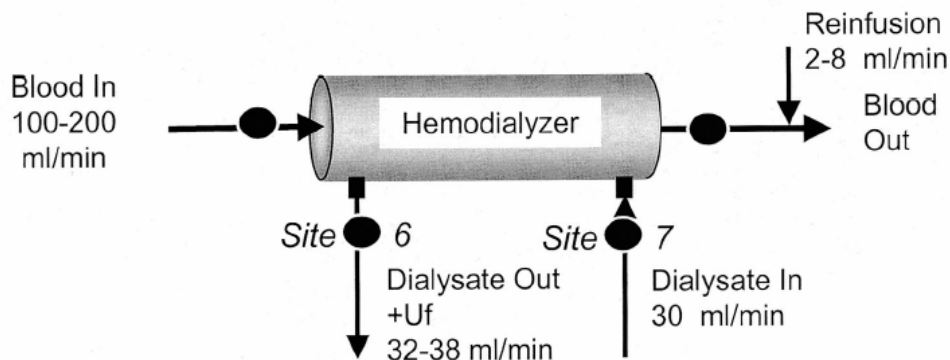
A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock

Claudio Ronco, et al., Crit Care Med 2002 Vol. 30, No. 6

CPFA (Treatment A)

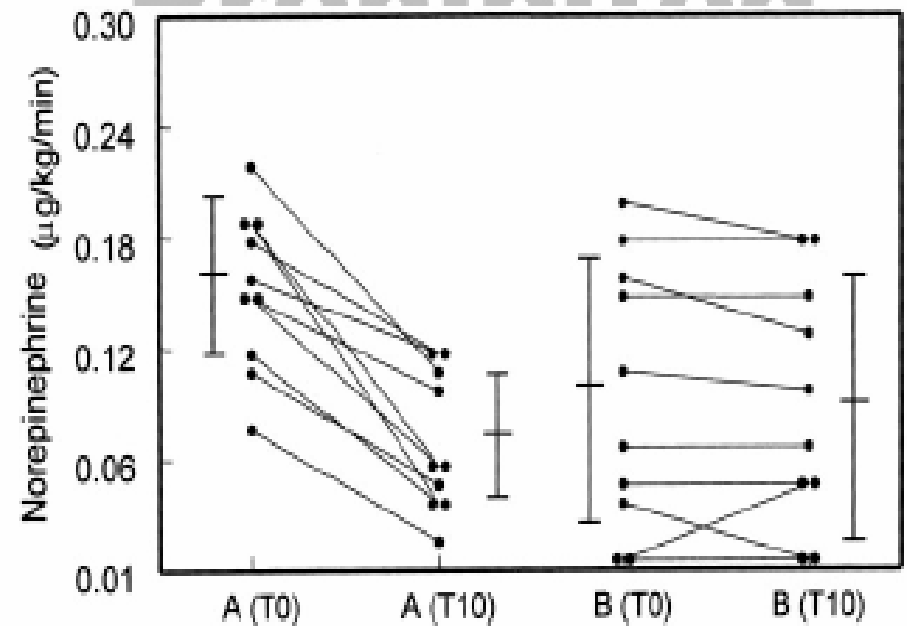
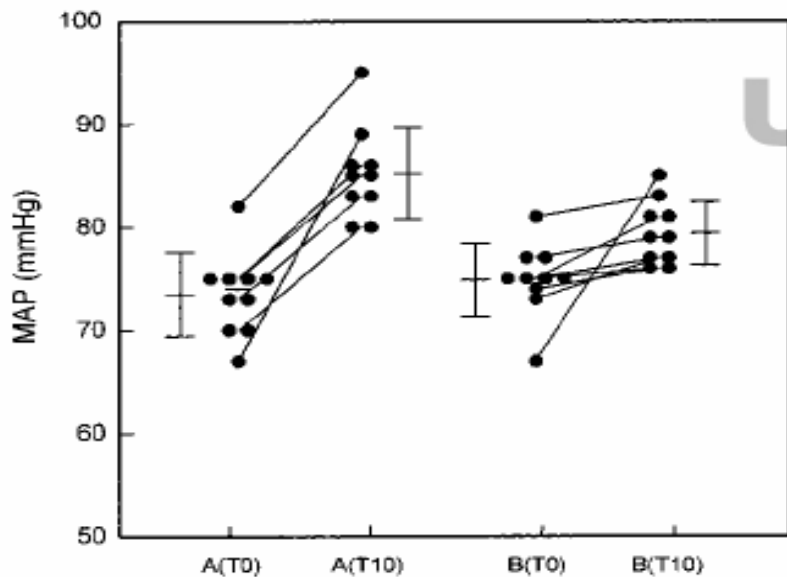


CVVHDF (Treatment B)



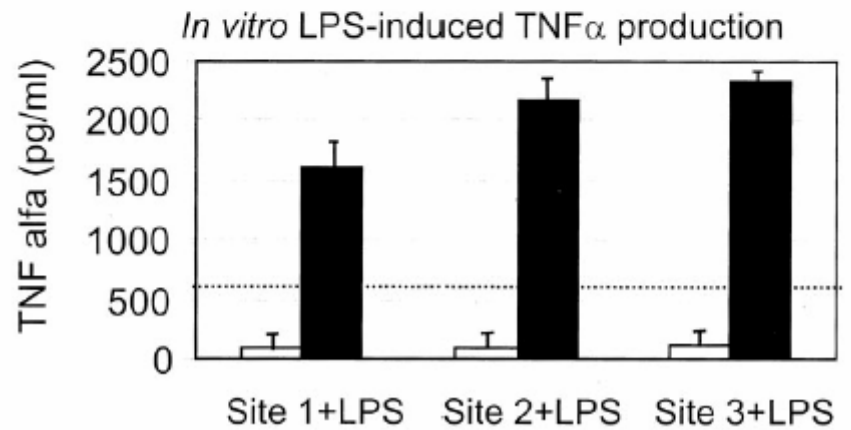
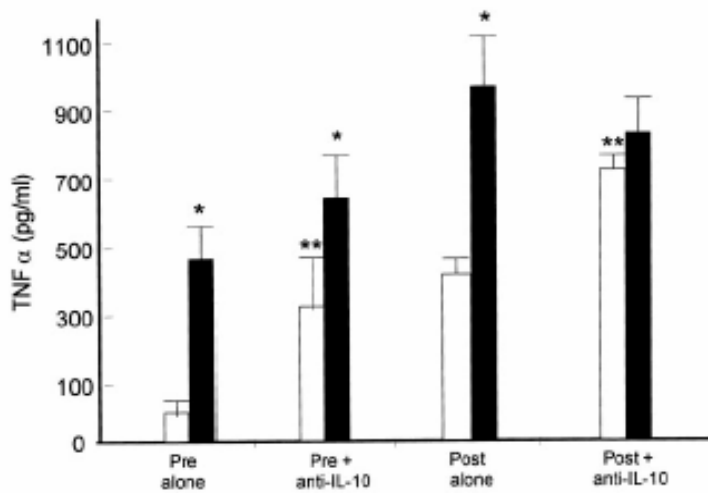
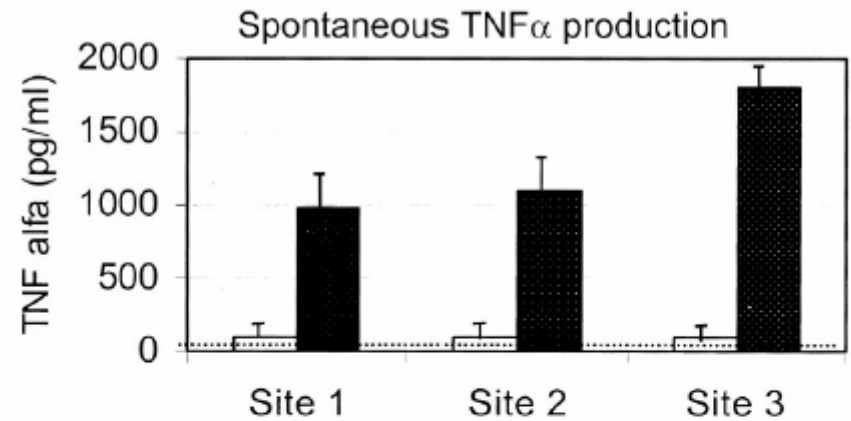
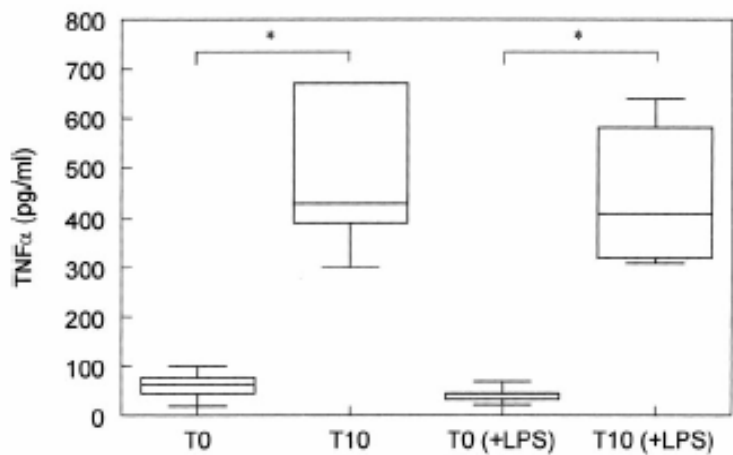
● Sampling points

- 10 pacientes, con shock séptico con MODS, FRA oligúrico.
- APACHE II : 27.6 (24-30).
- FO: 3.9 (3-5)
- Secuencia A (10 hs) B (10 hs) 6 ptes.
- Secuencia B(10 hs) A (10 hs) 4 ptes.
- Medición de MAP, requerimientos de inotrópicos.
- Producción de TNF y de leucocitos (tanto espontánea como estimulada por LPS) luego de 10 hrs of tto.
- Testeo de prod de TNF de monocitos humanos normales incubados con plasma de los pacientes obtenidos antes y después de las resinas (Tanto con o sin incubación en IL-10 MAB).



A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock

Claudio Ronco, et al., Crit Care Med 2002 Vol. 30, No. 6



Este estudio sugiere que el CPFA con HD fue mas efectivo que CVVHDF en restaurar la homeostasis de las células inmunes, probablemente por la remoción combinada no selectiva de mediadores asociados a la sepsis y toxinas urémicas.

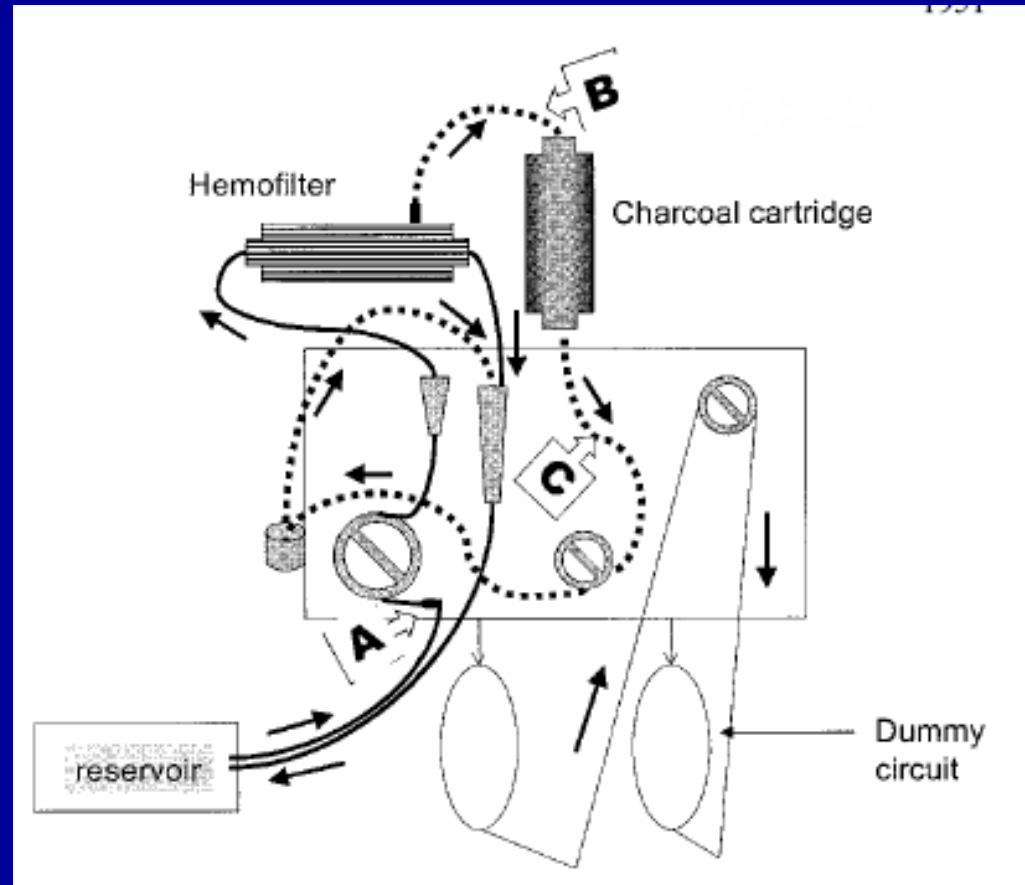
A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock

Claudio Ronco, et al., Crit Care Med 2002 Vol. 30, No. 6

The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model

Cole et al; Nephrol Dial Transplant (2002) 17: 1950–1956

- 6 donantes de sangre.
- Estudio con grupo control.
- Se dosaron IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF.
- Hemofiltro experimental: Cut-off 150 kDa, PS.
- Cartucho de carbón activado.



Resultados:

- Se pudo remover todas las citokinas a excepción de IL-10.
- El SC (average sieving coefficients) fue de 0.61 para IL-1b, 1.34 para IL-6, 0.30 para IL-8, y 0.56 para TNF.
- La adsorción en el cartucho fue 90% para IL-1b, 72% para IL-6, 100% para IL-8, y 7% of TNF.

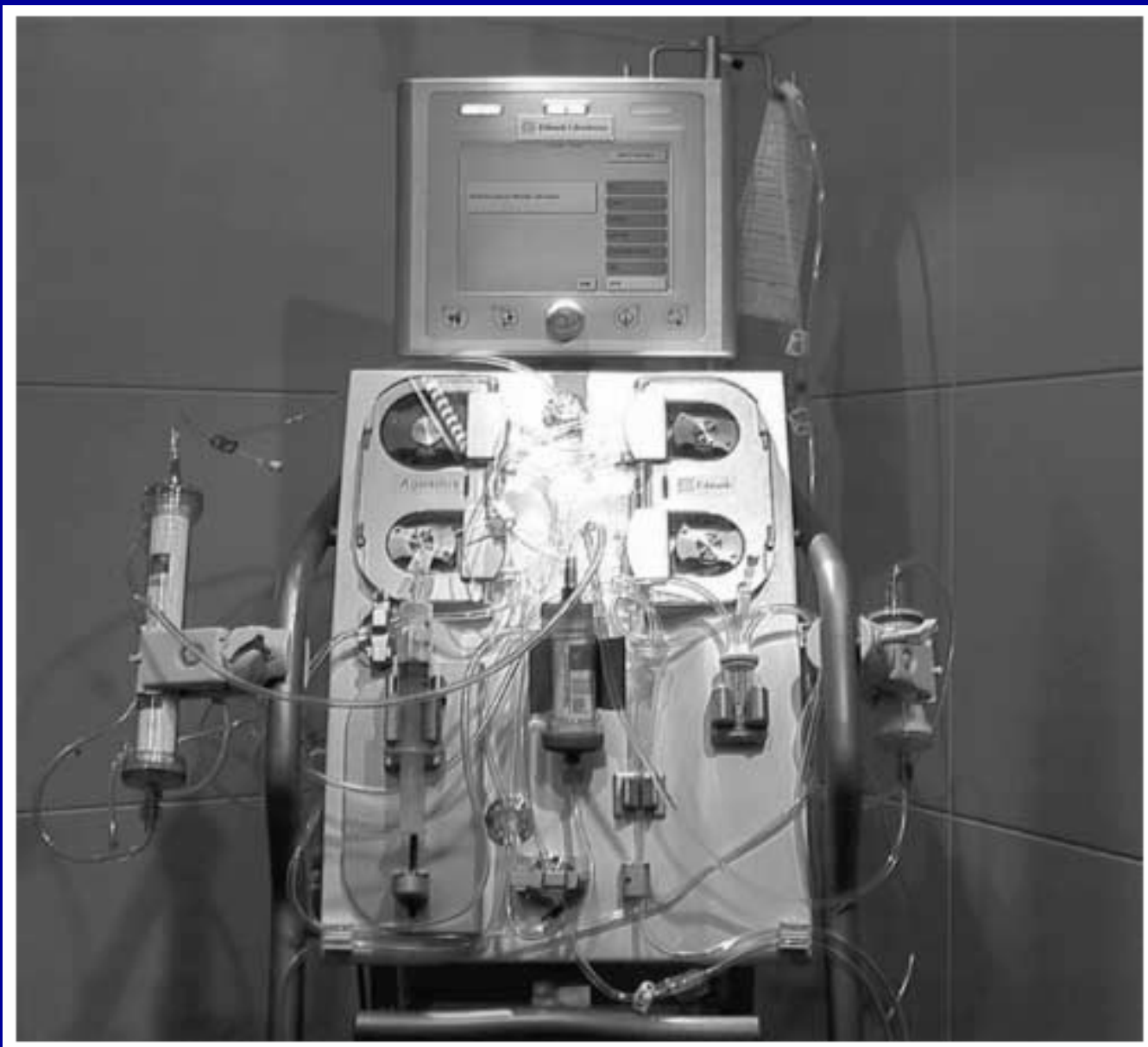


Fig. 5. La máquina Aquarius (Edwards Life Sciences, Saint-Prex, Switzerland) con el dispositivo específico para CPFA.

Conclusiones

- CVVH en estudios experimentales fue eficiente en remoción de citokinas y en mejorar la sobrevida.
- CVVH 2L/hr (“Dosis renal”) **no** mejora el síndrome sepsis.

Preguntas futuras a resolver

- Existe una “dosis sepsis” ? >> STHVHF
- Puede mejorarse la convección? >> Filtros hiperpermeables, plasmaféresis.
- Debe utilizarse otra técnica? >> Adsorción PMX
- Debe mejorarse la tecnología? >> CPFA, CHFA.