

Tratamiento del shock séptico con plasmafiltración y hemodiafiltración continuas simultáneas

J. López-Herce Cid, A. Bustinza Arriortúa, A. Alcaraz Romero, K.B. Brandstrup Azuero, C. Fernández García-Abril y M. Roncero Rubio

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

A pesar de los avances terapéuticos recientes la mortalidad del shock séptico sigue siendo muy elevada. Las causas más importantes de mortalidad son el shock refractario, la alteración incontrolable de la coagulación y el fallo multiorgánico. Algunos autores han propuesto la utilización precoz de plasmafiltración y hemodiafiltración de elevado flujo como tratamiento del shock séptico refractario, realizando la mayoría la plasmafiltración en sesiones cortas y a continuación la hemodiafiltración de forma continua. Una niña de 13 años de edad presentó shock séptico meningocócico refractario a tratamiento con expansión y dosis elevadas de adrenalina y noradrenalina, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal aguda. Se realizó tratamiento simultáneo con plasmafiltración y hemodiafiltración venovenosa continua durante 30 h, utilizando dos bombas de depuración extrarrenal colocadas en paralelo a través del mismo catéter de doble luz, consiguiendo una rápida estabilización hemodinámica y control de la coagulopatía. La paciente sobrevivió recuperando de manera progresiva la función renal, pero se tuvo que realizar amputación de miembro inferior izquierdo. La plasmafiltración continua y la hemodiafiltración venovenosa pueden utilizarse simultáneamente como tratamiento de niños mayores con shock séptico, coagulopatía e hipervolemia grave.

Palabras clave:

Shock séptico. Plasmafiltración. Plasmaféresis. Hemodiafiltración. Niños. Insuficiencia renal aguda. Sepsis meningocócica.

TREATMENT OF SEPTIC SHOCK WITH CONTINUOUS PLASMAFILTRATION AND HEMODIAFILTRATION

Despite recent therapeutic advances, mortality due to septic shock remains high. The most important causes of

mortality are refractory shock, uncontrollable alterations of coagulation, and multiorgan failure. Some authors have proposed the early use of plasmafiltration and high flow hemodiafiltration for refractory septic shock. Most authors initiate treatment with a short session of plasmafiltration followed by continuous hemodiafiltration. A 13-year-old girl presented refractory meningococcal septic shock, disseminated intravascular coagulation, and acute renal failure unresponsive to volume expansion and high doses of adrenalin and noradrenaline. She received simultaneous treatment with plasmafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration for 30 hours. Two pumps of extrarenal purification placed in parallel through the same double line catheter were used. Fast hemodynamic stabilization and control of the coagulopathy were achieved. The patient survived with progressive recovery of renal function but required amputation of the inferior left limb. Continuous plasmafiltration and venovenous hemodiafiltration can be used simultaneously for the treatment of older children with septic shock, severe coagulopathy, and hypervolemia.

Key words:

Septic shock. Plasmafiltration. Plasmapheresis. Hemodiafiltration. Children. Acute renal failure. Meningococcal sepsis.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad del shock séptico sigue siendo muy elevada¹. En los últimos años se han desarrollado dos líneas de investigación terapéutica. La primera, que intenta contrarrestar la acción de los mediadores de la respuesta inflamatoria aguda mediante la administración de anticuerpos específicos, inhibidores o antagonistas, a pesar de los buenos resultados experimentales, no ha conseguido, en estudios clínicos,

Correspondencia: Dr. J. López-Herce Cid.
Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Castelo, 49. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: uciped@ippp.hggm.es

Recibido en junio de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2003.

reducir de forma significativa la mortalidad^{2,3}, quizá debido a que es difícil que un tratamiento dirigido contra un solo mediador pueda reducir por sí solo la mortalidad del shock séptico, en el que están implicados muchos mediadores que se liberan precozmente y producen la lesión tisular antes de que pueda establecerse un tratamiento específico^{4,5}. La otra línea de investigación terapéutica es el recambio plasmático. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que el recambio plasmático disminuye los niveles circulantes de endotoxinas y citocinas, restaura los niveles de inmunoglobulinas, los factores de la coagulación, la proteína C, antitrombina III y la capacidad opsónica y bactericida del suero, mejorando la coagulación intravascular diseminada y la respuesta inflamatoria humoral²⁻⁴. A pesar de que desde hace más de 20 años algunos autores han utilizado la exanguinotransfusión y/o el recambio plasmático como tratamiento del shock séptico todavía hay pocos estudios comparativos que hayan evaluado la eficacia de esta técnica⁵⁻⁸ y la experiencia en niños es escasa^{7,9-12}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 13 años de edad que presentó cuadro de náuseas, vómitos, fiebre hasta 40 °C, mal estado general y púrpura de 16 h de evolución. Ingresó en otro hospital, y fue diagnosticada de sepsis meningocócica con determinaciones analíticas iniciales: leucocitos: 3.280 l/μl, 2.230 neutrófilos totales, 50.000 plaquetas, índice normalizado internacional (INR) 2,09, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 103,8 s; fibrinógeno, 119 mg/dl; urea, 66 mg/dl; creatinina, 2,6 mg/dl; calcio, 6,8 mg/dl; pH, 7,13; CO₃H, 13,7 mEq/l; exceso de bases, -14,7. Durante su ingreso persistió el cuadro de shock séptico refractario con hipotensión, a pesar de tratamiento con cefotaxima, expansión mayor de 120 ml/kg y apoyo vasoactivo con dopamina 20 μg/kg/min, dobutamina, 20 μg/kg/min; adrenalina, 0,7 μg/kg/min; hidrocortisona, 50 mg/6 h/IV; y desarrolló un fallo multiorgánico con coagulopatía (hemorragias y progresión de las lesiones equimóticas a pesar de transfusión de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas), insuficiencia renal (con anuria y aumento de la creatinina y urea a pesar de perfusión de furosemida), acidosis metabólica a pesar de perfusión de bicarbonato, y alteración neurológica con fases de obnubilación y agitación, por lo que fue trasladada a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). A su ingreso en nuestra unidad la paciente presentaba agitación, con respiración espontánea con buena ventilación bilateral, shock con presión arterial sistólica de 65 mmHg, equimosis generalizadas y anuria. En la analítica general presentaba 8.700 leucocitos con 1.870 neutrófilos totales, datos de CID (trombopenia 19.000; INR, 2,39; TTPA > 2 veces el control; fibrinógeno, 376; productos de degradación del fibrinógeno (PDF), 640 μg/ml; dímero D > 1.000 ng/ml), insuficiencia renal

(creatinina, 4,6 mg/dl; urea 101 mg/dl; ácido úrico, 9,5 mg/dl), proteínas totales de 4,3 g/dl y calcio de 7,7 mg/dl. Se realizó intubación y ventilación mecánica. El paciente precisó aumento del aporte de fármacos vasoactivos hasta adrenalina 3 μg/kg/min; noradrenalina, 2 μg/kg/min; dopamina, 3 μg/kg/min; dobutamina, 5 μg/kg/min, e importante expansión de líquidos, concentrado de hematíes y plasma, más de 1.200 ml en 4 h para conseguir una presión arterial sistólica mayor de 70 mmHg. Se realizó canalización venosa femoral con catéter de doble luz 11 Fr, y se inició hemodiafiltración venovenosa mediante Bomba Prisma (Hospal®) con filtro de 0,6 m² (volumen de purgado de circuito y filtro de 100 ml), con un flujo sanguíneo a 130 ml/min; flujo de líquido de reposición, 700 ml/h; flujo de líquido de diálisis, 1.000 ml/h; heparina, 5 U/kg/h, y balance negativo programado de 150 ml/h, que es bien tolerada. Dos horas después se añadió plasmafiltración continua con otra bomba Prisma con un plasmafiltro de prolipoleno TPE 2000® de 0,35 m² (volumen de purgado del circuito y filtro de 138 ml). Ambas bombas se conectaron en paralelo al catéter de doble luz con una llave en "Y" (fig. 1). En el momento de la conexión se disminuyó el flujo de sangre de la hemodiafiltración a 100 ml/min y la plasmafiltración se inició al mismo flujo, con un volumen de recambio de plasma de 1.000 ml/h (25 ml/kg/h) durante las primeras 6 h y posteriormente 5 ml/kg/h durante otras 24 h⁷. Como líquido de recambio de plasma se utilizó plasma fresco congelado, realizando un balance 0 de plasma. Se heparinizó este sistema con 5 U/kg/h, manteniendo los controles de tiempo de coagulación activado (ACT) posfiltro en el circuito de hemodiafiltración entre 188 y 207 s, y en el circuito de plasmafiltración entre 206 y 215 s. La paciente toleró bien la conexión a ambas técnicas. Tras su inicio se observó una rápida y progresiva estabilización hemodinámica con aumento de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca y del lactato plasmático, lo cual permitió el descenso progresivo de los fármacos vasoactivos (fig. 2), a pesar de realizar una extracción de líquidos de 4.100 ml con la hemodiafiltración consiguiendo un balance hídrico neutro en las primeras 24 h, disminuyendo progresivamente los valores de urea y creatinina. El hemocultivo realizado en el otro hospital fue positivo a meningococo C. Continuó el tratamiento con cefotaxima, y se observó una respuesta leucocitaria hasta 54.000 l/μl al sexto día de evolución, con normalización posterior. El estudio de coagulación demostró una normalización de los tiempos de coagulación en las primeras 24 h con elevación progresiva del fibrinógeno hasta 1.000 mg/dl, persistiendo la trombopenia por lo que requirió varias transfusiones de plaquetas, sin progresión de las lesiones cutáneas y con mejoría de la perfusión periférica. Sin embargo, se produjo un edema importante con moderada tensión en ambas pantorriillas, más importante en la izquierda. Ante la posibilidad

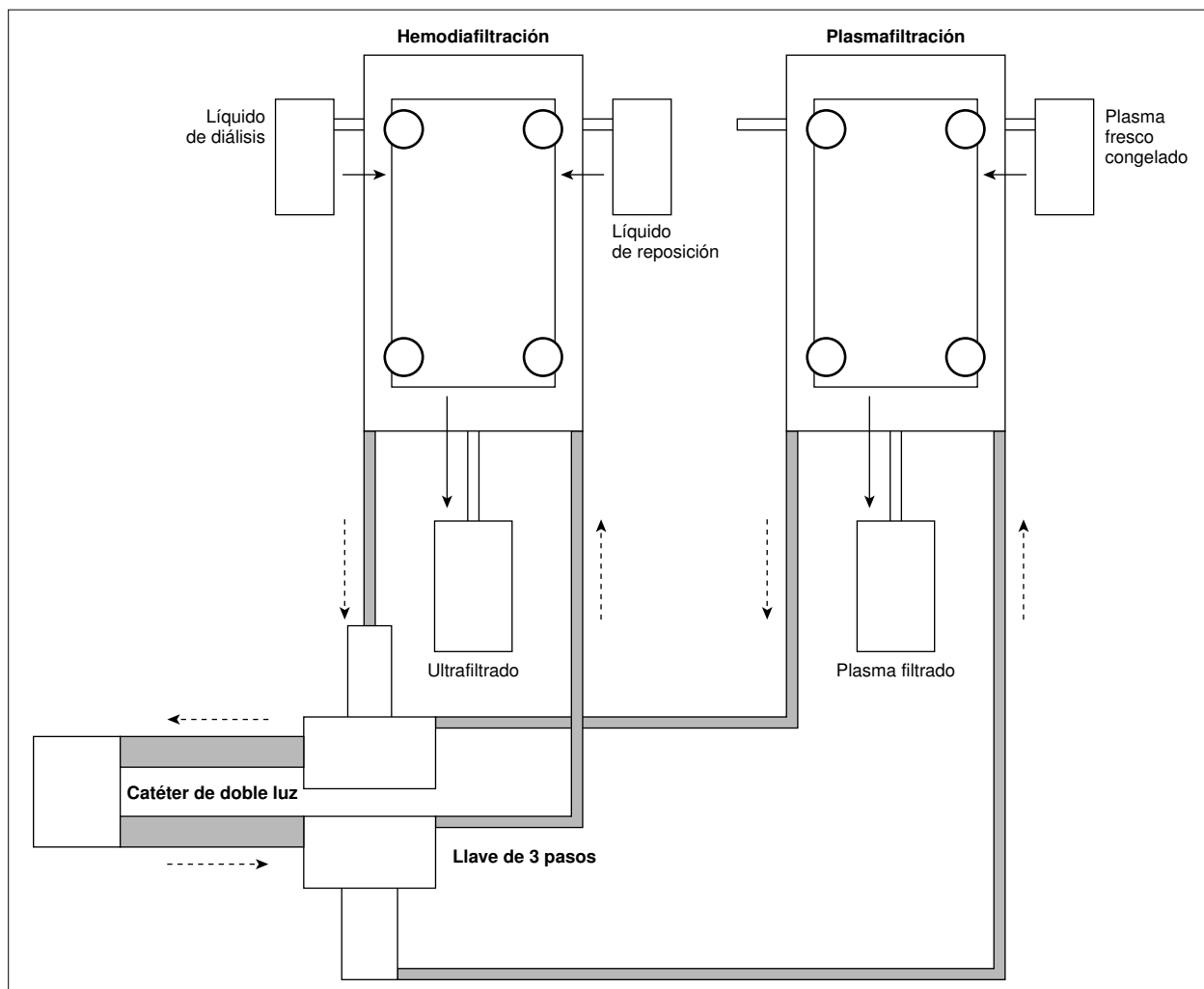


Figura 1. Sistema de hemodiafiltración y plasmafiltración utilizado.

de síndrome compartimental se valoró la posibilidad de realizar fasciotomía, y se decidió finalmente realizar el tratamiento conservador. La plasmafiltración se mantuvo durante 30 h, con un volumen total de recambio de plasma de 11.400 ml, retirándose de forma electiva y manteniéndose la hemodiafiltración. La paciente siguió mejorando de manera progresiva, por lo que pudo retirarse la noradrenalina en las primeras 24 h, y la adrenalina a las 48 h, siendo extubada a los 6 días de evolución, y retirados el resto de fármacos inotrópicos a los 8 días. El tratamiento con hidrocortisona 50 mg/6 h/IV se mantuvo durante 7 días con disminución progresiva hasta su supresión. Se realizó prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) intratratamiento tras 8 h sin corticoides, que demostró niveles elevados de cortisol basal (43,8 $\mu\text{g/dl}$, 8:00 h) sin respuesta a la estimulación con ACTH (cortisol a los 30 min 41,9 $\mu\text{g/dl}$, y a los 60 min 43,3 $\mu\text{g/dl}$). Los niveles de cortisol tras la retirada del tratamiento fueron normales (19,2 $\mu\text{g/dl}$) (rango normal, 5-25 $\mu\text{g/ml}$). A los 15 días recuperó la diuresis, y persistió

elevación de urea y creatinina, por lo que se mantuvo la hemodiafiltración venovenosa continua y posteriormente fue dada de alta a planta de nefrología para seguir con hemodiálisis intermitente, recuperando de manera progresiva la función renal con normalización de los valores de urea y creatinina. Las lesiones cutáneas evolucionaron favorablemente sin presentar necrosis de zonas distales. Sin embargo, las lesiones isquémicas profundas de las pantorrillas empeoraron posteriormente coincidiendo con una infección nosocomial con cultivo positivo por *Staphylococcus coagulasa* negativo en lesiones cutáneas, y colonización por *Serratia marcescens* en exudado rectal y axilar. Se mantuvieron las curas y el desbridamiento, pero finalmente fue necesario realizar la amputación del miembro inferior izquierdo a los 30 días de evolución.

DISCUSIÓN

Estudios experimentales en animales con shock séptico han demostrado que el recambio plasmático disminuye los niveles de mediadores inflamatorios y mejora la he-

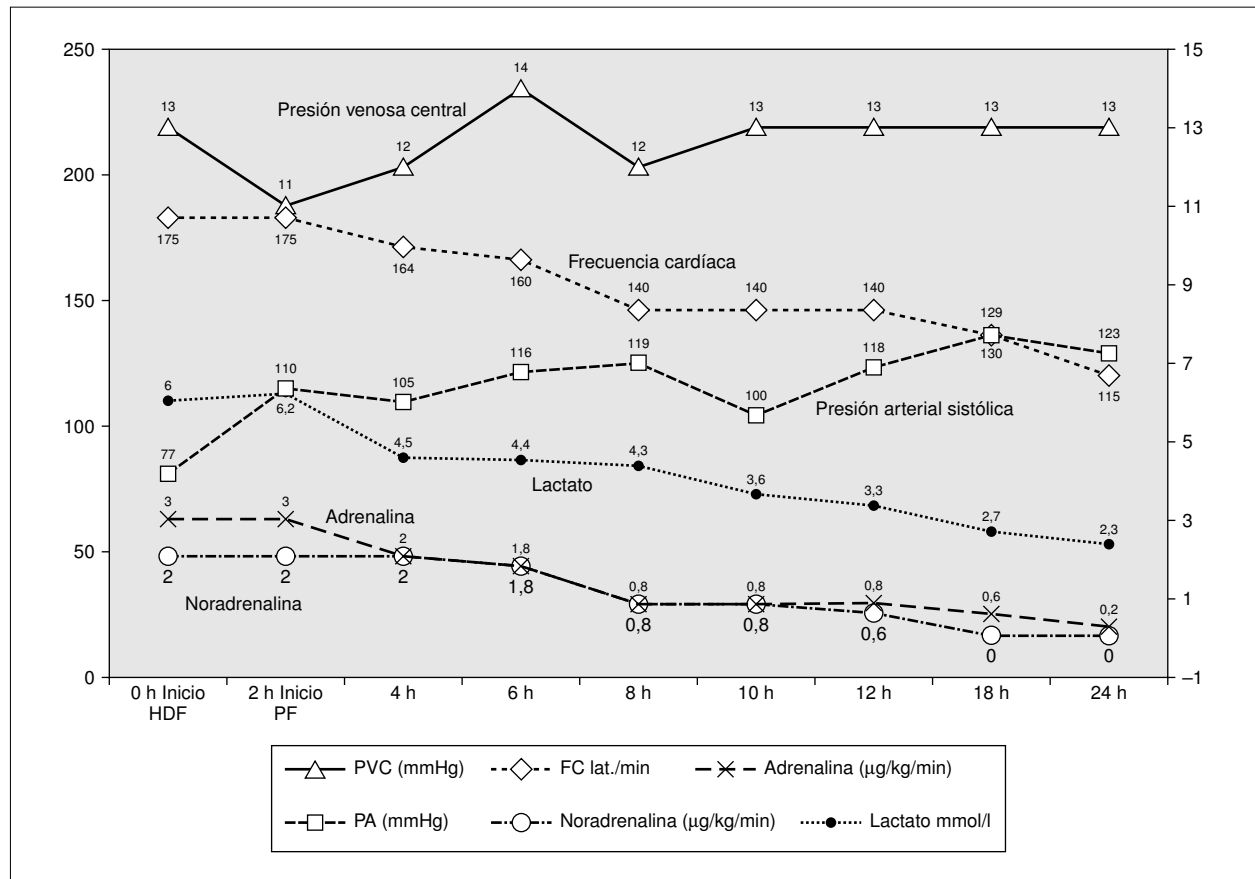


Figura 2. Evolución de la presión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central, lactato plasmático y dosis de adrenalina y noradrenalina en las primeras 24 h tras el inicio de la hemodiafiltración y plasmafiltración.

modinámica y la supervivencia⁴. A pesar de que desde hace 30 años se han realizado experiencias con exanguinotransfusión y recambio plasmáticos en pacientes con shock séptico¹², existen pocos estudios controlados y todavía no hay datos concluyentes sobre su influencia en el pronóstico de los pacientes sépticos⁶. La mayoría de trabajos son series con pocos casos en las que se encuentra que las técnicas de recambio plasmático producen una mejoría hemodinámica y de la coagulopatía del paciente y una supervivencia mayor que la esperada^{6,13-16}. La técnica es en general bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes son la hipotensión durante la técnica, y la aparición de escalofríos, fiebre, exantema y rara vez la reacción anafiláctica, secundarios a la infusión de plasma^{2,4}. Existen tres estudios controlados, dos en adultos, uno con plasmafiltración⁵ y otro con hemoperfusión con columnas de polimixina B⁸, que encontraron menor mortalidad en los pacientes tratados que en el grupo control. Un tercer estudio que incluyó 22 pacientes (ocho de ellos niños) no encontró diferencias de supervivencia en los pacientes tratados con plasmafiltración con respecto a los controles⁷. Existen muy pocas publicaciones pediátricas⁹⁻¹². Reeves y Butt¹⁰ compararon en 18 niños la hemo-

filtración con la plasmafiltración más hemofiltración sin encontrar diferencias en la supervivencia entre ambas técnicas. En la serie más amplia, Pearson et al⁹ trataron 21 niños con sepsis meningocócica (14 con plasmafiltración seguida de hemofiltración y siete sólo plasmafiltración), de los que 16 sobrevivieron.

En cuanto a las técnicas de recambio plasmático, las más utilizadas en la práctica clínica son las aféresis no selectivas que separan el plasma de los elementos formes de la sangre por centrifugación, o pasando la sangre a través de un filtro utilizando las mismas máquinas que para la depuración extrarrenal (plasmafiltración)^{2,4}. El plasma es eliminado y se reinfunde al paciente un líquido de reposición (plasma, albúmina o soluciones con mezcla de ambos). Con la aféresis no selectiva se eliminan todos los mediadores de la inflamación, pero también importantes productos fisiológicos (inmunoglobulinas, plasmínógeno, trombina, antitrombina, factores de complemento e inhibidores de proteasa) que deben ser repuestos con plasma de donantes sanos^{2,4}. En los últimos años también se han utilizado aféresis selectivas (plasmaféresis) en el que el plasma filtrado se hace pasar por una segunda cascada de filtros o columnas de adsorción con

polimixina B, microesferas, etc., que eliminan sustancias específicas (según el tamaño de los poros de segunda cascada de filtros y/o las características de las columnas de adsorción), y el plasma limpio se reinfunde al paciente^{2,4,8,15}. La mayoría de autores realizan sesiones de plasmafiltración de 3 a 4 h seguidas o no de hemodiafiltración^{5,9,14}. Nosotros, al igual que Reeves et al⁷, hemos utilizado la plasmafiltración continua durante 34 h pero, a diferencia de ellos, utilizamos plasma fresco congelado como líquido de sustitución para evitar la manipulación del plasma, y aplicamos hemodiafiltración venovenosa continua de forma simultánea, siendo el primer paciente en el que se utiliza esta técnica. Nuestra experiencia demuestra que es posible realizar tratamiento simultáneo con hemodiafiltración y plasmafiltración venovenosa continua en niños, hecho que habíamos comprobado previamente en animales y que en nuestra paciente produjo una rápida mejoría hemodinámica y de la coagulopatía sin efectos secundarios. La aplicación de ambas técnicas de forma simultánea permite hacer diálisis y balance negativo con la hemodiafiltración y recambio plasmático con balance neutro de plasma. Otros autores realizan primero la plasmafiltración y después la hemodiafiltración, o hacen balance negativo con la plasmafiltración reponiendo menor cantidad de plasma, pero sin dializar, o no hacen balance negativo ni dializan hasta terminar con la plasmafiltración. Al tratarse de una niña mayor pudo utilizarse un catéter de depuración extrarrenal de gran calibre 11 Fr, que permitió la utilización del mismo acceso vascular para ambas técnicas. Es necesario comprobar si esto es posible en niños más pequeños utilizando catéteres de menor calibre. Un inconveniente de utilizar ambas técnicas de forma simultánea es que se requieren volúmenes de cebado importantes (238 ml en nuestro caso) y flujos de sangre elevados (con nuestra máquina el flujo sanguíneo mínimo para la plasmafiltración es de 100 ml/min, mientras que para la hemodiafiltración se suelen utilizar flujos sanguíneos entre 3 y 7 ml/kg/min), que pueden ser mal tolerados por los lactantes y niños pequeños. Para evitar la hipotensión durante la conexión puede utilizarse precebado de ambos circuitos con albúmina o sangre. Además, otras máquinas permiten hacer plasmafiltración con circuitos, filtros y flujos sanguíneos más pequeños, lo cual probablemente facilite la tolerancia hemodinámica en lactantes. Otro riesgo teórico, al utilizar dos máquinas simultáneamente, sería la necesidad de dosis de heparinización elevadas, pero en la práctica esto no ocurre, y menos en pacientes con coagulopatía. De hecho, nosotros utilizamos una dosis total de 10 U/kg/h de heparina y los controles de ACTH estuvieron por encima de lo que generalmente se utiliza en las técnicas de depuración extrarrenal continua.

En nuestra paciente se produjo una gran mejoría inicial de la perfusión global sin producirse lesiones necróticas distales. La isquemia de tejidos profundos de

ambas pantorillas que mejoró inicialmente empeoró más tarde coincidiendo con una reinfección, lo que hizo necesaria la amputación del miembro. Aunque no existían signos muy evidentes de síndrome compartimental, no sabemos si la realización de una fasciotomía precoz o utilización de inhibidores de la fibrinólisis (proteína C), que se intentó conseguir sin éxito, hubiera mejorado la evolución.

En algunos pacientes con shock séptico se produce una insuficiencia suprarrenal funcional relativa definida como una producción de corticoides que, aunque alta, puede ser insuficiente para controlar la respuesta inflamatoria¹⁷. La administración de corticoides produce una mejoría en la hemodinámica en algunos pacientes con shock séptico que no tienen respuesta a la estimulación con corticotropina^{17,18}. Nuestra paciente había sido tratada con hidrocortisona en el hospital de origen y nosotros decidimos continuar con el tratamiento. El estudio de estimulación con corticotropina demostró concentraciones elevadas de cortisol plasmático basal, por lo que es poco probable que presentara una insuficiencia suprarrenal, aunque no existió respuesta a la ACTH. A pesar de ello, no se retiró el tratamiento con corticoides hasta que el estado hemodinámico de la paciente se había normalizado.

Concluimos que la plasmafiltración continua y la hemodiafiltración venovenosa pueden utilizarse simultáneamente en niños mayores con shock séptico, coagulopatía e hipervolemia grave, que es bien tolerada y que mejora los parámetros hemodinámicos y la coagulopatía. Es necesario comprobar sus posibilidades técnicas y tolerancia en niños pequeños.

Agradecimientos

Al Servicio de Pediatría del Hospital General de Albacete que diagnosticó y realizó el tratamiento inicial, y a los servicios de Nefrología Infantil y Cirugía Plástica del Hospital Gregorio Marañón que colaboraron en el tratamiento de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
2. Stegmar BG. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Ther Apher* 2001;5:123-7.
3. Holmes CL, Russell JA. Plasmafiltration in sepsis: Removing the evil humors. *Crit Care Med* 1999;27:2287-8.
4. Berlot G, Lucangelo U, Galimberto G. Plasmapheresis in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:437-41.
5. Busun R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomized, controlled trial. *Intens Care Med* 2002;28:1434-9.

6. McMaster P, Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:2-7.
7. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring P, et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2096-104.
8. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshiota T, Kodama M, Kanako M, et al. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: Hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs* 1998;22:1038-44.
9. Pearson G, Khandelwal PC, Naqvi N. Early filtration and mortality in meningococcal septic shock? *Arch Dis Child* 2000;83: 508-9.
10. Reeves JH, Butt WW. Blood filtration in children with severe sepsis: Safe adjunctive therapy. *Inten Care Med* 1995;21: 500-4.
11. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D, et al. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 1995;10:171-7.
12. Van Deuren M, Santman FW, Van Dalen R, Sauermaewen RW, Span LFR, Van der Meer JWM. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992;15: 424-30.
13. Horth V, Stenlund G. Plasmapheresis as part of the treatment for septic shock. *Scand J Infect Dis* 2000;32:511-4.
14. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zieringl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intens Care Med* 2000; 26:532-7.
15. Ronco C, Brendlan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1250-5.
16. Stegmayr BG, Norda R, Banga R, Rydvall A. Plasma exchange may improve survival of patients with septic multiorgan dysfunction syndrome including acute renal failure. *Ther Apher* 1999;3:141.
17. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
18. Annane D, Sebille V, Carpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.