

OTRAS INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS DE SUSTITUCIÓN RENAL (TCSR)

Dr Juan Manuel Buades Fuster.

Resumen

El uso de las TCSR ha significado un importante avance en el manejo del paciente crítico con insuficiencia renal aguda. Sin embargo, existen otras indicaciones no renales de estas técnicas, como en la insuficiencia cardíaca refractaria, grandes quemados, politraumatizados, que aprovechan la versatilidad de dicha técnica para el manejo de flúidos, nutrición. Se ha planteado otra indicación para las TCSR, no sólo como tratamiento de la insuficiencia renal establecida asociada a la sepsis en pacientes críticos, sino también utilizando dichas técnicas para la eliminación de mediadores implicados en la fisiopatología de la sepsis. No obstante, existe una cierta controversia acerca de la capacidad real de las TCSR para la eliminación efectiva de mediadores y que tal eliminación tenga efectos beneficiosos. En el primer supuesto, la limitación para la eliminación de mediadores de alto peso molecular como las citoquinas, depende fundamentalmente del tamaño de los poros de las membranas utilizadas, a pesar de ser consideradas de alta permeabilidad para la eliminación de toxinas urémicas. Por eso han surgido nuevas técnicas extracorpóreas como la Plasmafiltración Adsorción acopladas (CPFA) en la que el plasma filtrado es regenerado al atravesar un sorbente al que se unen de forma inespecífica diversos mediadores y posteriormente es reinfundido en un circuito de hemofiltración venovenosa continua conectado en serie. En esta revisión se describe como dicha técnica mejora la supervivencia en un modelo de sepsis inducido por endotoxina en conejos y los parámetros hemodinámicos y la respuesta inmunológica en un ensayo clínico piloto.

La insuficiencia renal aguda en la medicina intensiva moderna es un síndrome clínico diferente del observado en décadas anteriores. En la mayoría de los casos el fallo renal no es consecuencia de una enfermedad intrínseca renal o de un daño renal aislado, sino de una enfermedad sistémica o de múltiples insultos (el concepto de riñón como víctima). Las causas más frecuentes son la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el fracaso multiorgánico (FMO). Las tres son estados clínicos con una excesiva mortalidad y son las causas más frecuentes de fallecimiento en pacientes con IRA. Para mejorar la supervivencia en estas situaciones, es necesario hacer hincapié en la prevención de la evolución hacia la disfunción orgánica irreversible en pacientes con alto riesgo de desarrollar SRIS y FMO.

En estas circunstancias, las técnicas continuas de sustitución renal (TCSR) podrían jugar un papel preponderante. Las TCSR no sólo son un método de sustitución de la función renal, sino que representan una aproximación multiorgánica en el manejo terapéutico de los enfermos críticos. Cabe destacar unas indicaciones no renales de las TCSR que se aceptan en la actualidad como coadyuvantes del tratamiento de diversas entidades, entre las que podemos citar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva resistente a diuréticos, el manejo de pacientes politraumatizados y grandes quemados, el tratamiento de la insuficiencia hepática antes y durante el Trasplante hepático, como apoyo en el tratamiento del SDRA y como profilaxis de los efectos del síndrome de lisis tumoral, entre otros.

Sin embargo, las indicaciones no renales de las TCSR en el contexto de la sepsis, SRIS y FMO, siguen siendo motivo de controversia. Es necesario un análisis cuidadoso de los beneficios potenciales aún no plenamente demostrados (eliminación efectiva de mediadores) y

los efectos adversos, desventajas y complicaciones asociadas con este tipo de tratamientos. En ausencia de estudios controlados apropiados, no está claramente definido el beneficio potencial de las TCSR para prevenir la progresión de la disfunción orgánica. Sin embargo, parece probable la posibilidad de identificar un subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de un inicio temprano de las TCSR e incluso un uso profiláctico de las mismas, es decir, antes de ser necesarias como tratamiento de la insuficiencia renal.

En los pacientes críticos con sepsis en los que aparece una excreción de agua comprometida, una inestabilidad hemodinámica y un riesgo de progresión a FMO la institución temprana de las TCSR parece recomendable a pesar de que los valores de urea y creatinina indiquen únicamente un leve deterioro de la función renal. Sin embargo no existen evidencias definitivas por el momento de que pacientes con alto riesgo de desarrollar un SRIS con posterior evolución a FMO pero que mantengan una función renal, una capacidad de excreción de líquidos y una función hemodinámica normales se puedan beneficiar realmente de las TCSR. Para ello sería necesario comprobar con seguridad sus efectos beneficiosos potenciales y disminuir los efectos adversos asociados a la bioincompatibilidad de los materiales, la necesidad de anticoagulación y alcanzar un grado máximo de seguridad en la invasividad del procedimiento. Dada la importancia de disponer de un tratamiento que sea capaz de frenar el desarrollo del SRIS para evitar que desemboque en FMO irreversible, cualquier evidencia que pruebe que la eliminación de mediadores de la inflamación pueda traducirse en beneficios clínicos inequívocos ayudará a que el futuro de las terapias extracorpóreas siga en esa dirección.

La sepsis es el resultado de la respuesta sistémica del organismo frente a la infección. Diversos componentes de la pared bacteriana, como el Lípido A del Lipopolisacárido, desencadenan la activación de mediadores endógenos (citoquinas, derivados ac. araquidánico...) a partir de precursores plasmáticos o desde las células efectoras, con la generación de respuestas pro y antiinflamatorias. En los últimos años se han ido desarrollando diversos tratamientos de carácter experimental, entre los que destacan los anticuerpos antiendotoxina, tratamientos anticitoquinas y otros mediadores inflamatorios (anticuerpos antiTNF, receptores solubles del TNF o IL-1 ...). Aunque los resultados obtenidos en los estudios experimentales con estos tratamientos eran prometedores, los resultados clínicos han sido decepcionantes. Esto ha renovado el interés por el uso de técnicas extracorpóreas para disminuir los niveles circulantes de toxinas y mediadores del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociada a la sepsis.

Se define como "Terapia continua de sustitución renal" a cualquier método de depuración sanguínea extracorpórea que se realice para sustituir la función renal en casos de insuficiencia renal aguda durante un periodo amplio, generalmente 24 horas al día. Entre ellas destaca la hemofiltración continua, por su elevada eliminación por convección tanto de toxinas de pequeño peso molecular como la potencial eliminación de toxinas de mayor peso molecular, entre las que se encuentran muchos de los mediadores de la inflamación. Sin embargo esta cuestión sigue siendo un importante tema de controversia, ya que no está claro si las técnicas continuas de sustitución renal son capaces de conseguir una eliminación efectiva de los mediadores proinflamatorios implicados en la Fisiopatología de la sepsis. Existen hasta el momento pocos estudios experimentales, y apenas disponemos de estudios clínicos controlados concluyentes. En diversos trabajos experimentales se ha podido demostrar como la hemofiltración es capaz de eliminar diversos mediadores de forma simultánea. La hemofiltración utiliza filtros de alta permeabilidad que pueden eliminar diversas sustancias mediante convección y adsorción a la membrana. Para la eliminación de toxinas de elevado y medio peso molecular, existen diversos condicionantes dependientes de la membrana o de la propia sustancia. Con respecto a las membranas, dependen de su permeabilidad y coeficiente de cribado que a su vez dependen de la naturaleza y estructura de la membrana, de sus propiedades hidrofílicas-hidrofóbicas... En cuanto a las diversas citoquinas u otros mediadores, dependen de su peso molecular, su estructura (formación de dímeros, trímeros), carga

eléctrica...

En múltiples estudios (tanto *in vitro* como *in vivo*) se ha podido demostrar la eliminación de citoquinas mediante hemofiltración, en mayor o menor grado según la membrana utilizada, el flujo de ultrafiltrado y la concentración de las mismas en el plasma. Sin embargo, apenas se ha podido demostrar que la eliminación de dichas citoquinas fuera suficiente para disminuir los niveles plasmáticos. Esto puede ser debido a su elevado peso molecular, lo cual disminuye enormemente el coeficiente de cribaje. No obstante, existen pocas dudas de la efectiva eliminación de otros mediadores de menor peso molecular, entre los que se pueden incluir C3a, C5a, PAF, prostaglandinas... y otras sustancias inmunomoduladoras inductoras de la síntesis de citoquinas.

Por lo tanto, para aumentar la capacidad depurativa de las TCSR en cuanto a la eliminación de mediadores implicados en la Fisiopatología de la sepsis se han propuesto diversas soluciones:

1. En primer lugar, aumentar el volumen de ultrafiltrado (CVVHF de alto flujo), con unos 100 litros de ultrafiltrado al día, con el que se han obtenido algunos resultados favorables tanto a nivel experimental como clínico, sobre todo disminuyendo la necesidad de inotrópicos por la posible eliminación de factores inhibidores del miocardio. El uso de esta técnica exige sistemas de control de ultrafiltrado- reposición muy sofisticados para evitar desbalances potencialmente peligrosos.

2. La otra posibilidad ha sido utilizar membranas de poros más grandes, pasando de ser una "hemofiltración" en la que se obtiene un "ultrafiltrado" a ser una "plasmafiltración". La plasmaféresis ha demostrado efectos beneficiosos tanto a nivel experimental; como en clínica. Diversos estudios *in vivo* demuestran como la plasmafiltración permite la eliminación de una mayor cantidad de citoquinas como el Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- α), la Interleukina-1 - beta (IL-1 β) o Interleukina-8 (IL-8), que por su tamaño y peso molecular son escasamente eliminadas con membranas de hemofiltración. Sin embargo, la Plasmaféresis como tal, no es una técnica continua, cuya exigencia proviene de las circunstancias del propio paciente, en las que se combina una importante inestabilidad hemodinámica con la necesidad de elevado aporte de nutrientes, drogas, fluidos... que sus riñones no son capaces de eliminar. Por lo tanto, para aunar los conceptos de membranas "abiertas" que permitan pasar componentes proteicos, y terapias "continuas" ha sido necesario introducir el uso de "sorbentes" para la regeneración del plasmafiltrado.

La utilización de sorbentes en terapias extracorpóreas no es nuevo. Tanto la hemoperfusión, como más recientemente las distintas técnicas de aféresis han sido objetos de una intensa investigación. Los sorbentes pueden ser de origen natural, como el carbón (mineral o vegetal) o sintéticos (como diferentes tipos de resinas que contienen diversos grupos reactivos que se unen de forma covalente a ligandos específicos). Las modalidades terapéuticas principales son la hemoperfusión, la hemodiafiltración con doble cámara y la plasma separación con regeneración del plasmafiltrado por medio de "sorbentes".

Aunque la hemoperfusión tiene la ventaja de ser el circuito más simple, el contacto de la sangre y sus células sanguíneas de forma directa con el material "extraño" desencadena una respuesta de bioincompatibilidad tan exacerbada que obliga a utilizar dichos materiales, en concreto el carbón, en su forma recubierta, lo cual disminuye considerablemente su capacidad adsorptiva. Como alternativa se ha utilizado dichos "sorbentes" no recubiertos en contacto con un "ultrafiltrado" (hemodiafiltración on-line biológica en la PFD-carbón) o un "plasmafiltrado" (como en los distintos tipos de aféresis, como la Lipoaféresis, Inmunoadsorción ...).

Las técnicas de aféresis se centran principalmente en la eliminación de un "factor negativo" concreto implicado en la fisiopatología de las enfermedades en las que se utiliza. Sin embargo, teniendo en cuenta la complejidad de la fisiopatología de la sepsis, en la que se desencadenan cascadas de activación con la simultánea generación de citoquinas con propiedades proinflamatorias (TNF- α , IL-1), antiinflamatorias (IL-10, IL-4 ...) o mixtas (IL-6), así como otras sustancias con actividad biológica muy relacionadas como los receptores solubles (del

TNF, IL-1) o antagonistas de los receptores, todos ellos con actividad antagónica a las citoquinas proinflamatorias, y de cuyo balance dependen diversas manifestaciones clínicas en las diversas etapas del shock séptico, no podemos centrarnos en la eliminación de algunas "citoquinas" sino en restaurar el equilibrio que permita vencer el proceso infeccioso con el mínimo daño al hospedador. Esto es lo que ha llevado al uso de sorbentes en los pacientes sépticos.

La plasmafiltración continua con absorción consiste en la reinfusión del propio plasma tras haber atravesado un sorbente en el que se eliminan de forma no selectiva diferentes mediadores asociados a la sepsis. De esta forma se evita la necesidad de reinfusión de plasma obtenido de donantes, lo cual tiene enormes implicaciones tanto económicas como en la transmisión de infecciones.

El uso de esta técnica ha ido evolucionando desde los primeros trabajos in vitro, trabajos experimentales en animales hasta los primeros ensayos clínicos de reciente realización.

En los estudios in vitro se pudo observar como la capacidad adsorptiva de los distintos sorbentes probados era variable. Sin embargo, cuando fueron probados a diferentes velocidades lineales, su eficacia en la eliminación de citoquinas, aunque menor, superaba ampliamente a la masa de citoquinas calculadas en base a sus elevadas concentraciones detectadas en los pacientes sépticos.

En los estudios experimentales en animales, se utilizó un modelo experimental de sepsis inducido por endotoxina en conejos. El modelo consistía en la inyección de una dosis única de Lipopolisacárido (LPS) capaz de provocar una mortalidad del 80% a las 72 horas. En los conejos en los que se realizó plasmafiltración se obtuvo un aumento significativo ($p=0,0041$) de la supervivencia a las 72 horas del 85%, comparado con los controles. Se pudo comprobar como existía una correlación negativa entre supervivencia y diversos factores de gravedad entre los que se incluyen los niveles de LPS, TNF bioactivo, presión arterial media o recuento leucocitario. Sin embargo, la supervivencia acumulada no correlacionaba con los niveles circulantes de TNF- α . Hay que tener en cuenta que la mejoría en la supervivencia puede depender de la eliminación no sólo de mediadores conocidos que somos capaces de medir, sino también de otros no medidos en este estudio o incluso otros no conocidos. También es posible que la eliminación de diversos mediadores puede haber evitado la generación de otras sustancias biológicamente activas como prostaglandinas/leucotrienos, otras citoquinas, moléculas que aumentan o disminuyen la expresión de receptores de membrana, selectinas y moléculas de adhesión. La posible relación causa-efecto entre eliminación de mediadores y aumento de supervivencia en este modelo experimental; impulsó la adición de este tipo de depuración sanguínea a las TCSR en humanos.

Recientemente ha finalizado un ensayo clínico prospectivo, cruzado y aleatorizado en el que se comparaba el efecto de la Plasmafiltración-Adsorción acoplada (CPFA) a un circuito de hemofiltración venovenosa continua (CVVHF) con esa misma técnica aislada en pacientes sépticos. Se obtuvieron los siguientes resultados: a pesar de que todos los pacientes tenían niveles relativamente bajos de citoquinas (TNF- α , Ub) el sorbente absorbió prácticamente el 100% de las citoquinas presentes en el plasmafiltrado. En todos los pacientes, al inicio del tratamiento, la capacidad in vitro de producción de TNF por los monocitos circulantes frente al LPS exógeno estaba disminuida comparada con la respuesta de monocitos de donantes sanos. Cuando esos mismos pacientes eran estudiados a las 5 horas de tratamiento con plasmafiltración-adsorción, la capacidad de sus monocitos para producir TNF- α se restablecía, alcanzando los valores normales de monocitos sanos. Esta capacidad es similar a la obtenida in vitro mediante la coincubación de anticuerpos monoclonales anti IL-10. Sin embargo, en la CVVHF dicha capacidad sólo se restablecía de forma parcial en comparación con CPFA y de forma significativamente retrasada (tras 10 horas de tratamiento). Desde el punto de vista clínico se pudo objetivar en todos los pacientes (con APACHE >20) un aumento en las resistencias vasculares periféricas que permitieron una reducción en las dosis de inotrópicos a las 5 horas del inicio de la CPFA y que se mantuvo de forma estable durante 10 horas de tratamiento. Los pacientes sometidos a CVVHF no obtuvieron tal beneficio. Estos datos

sugieren la posibilidad de mejorar los parámetros hemodinámicos en pacientes inestables añadiendo la plasmafiltración-adsorción (CPFA) a los circuitos de CVVHF. Cabe destacar la modularidad de esta técnica, ya que la parte de CWHF asegura el balance de fluidos y la purificación renal, pero se incrementa sustancialmente la capacidad de depuración sanguínea. Los futuros ensayos clínicos a mayor escala verificarán la importancia clínica de restablecer la capacidad de respuesta de los monocitos de pacientes sépticos.

Además de la CPFA, otras técnicas están siendo objeto de diversos ensayos clínicos. EL Sistema de plasma filtración Detoxificación (DTPF) combina el sistema de hemodiabsorción detoxificación en serie con un sistema de plasmafiltración "pull-push", con resultados similares.

En conclusión, estas nuevas aproximaciones proporcionan nuevos conceptos para la innovación sobre técnicas aplicadas a los pacientes críticos. La eficiencia y la adecuación, piedra angular de los tratamientos extracorpóreos en insuficiencia renal crónica, están siendo reconsideradas en la nefrología intensiva. No podemos subestimar la complejidad de la Fisiopatología de la sepsis. A pesar de todo, tras 20 o más años de la descripción de los primeros casos, nos enfrentamos a una enfermedad con creciente incidencia e incontrolada mortalidad. Es necesario que Nefrólogos e Intensivistas adoptemos estrategias comunes que permitan el desarrollo de nuevos sistemas de tratamiento eficaces en nuestros pacientes críticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Druml W. Prophylactic use of continuous renal replacement therapies in patients with normal renal function. *Am J kidney Dis* 1996 ; 28(5) Suppl 3 : S114-S120.
2. Drumi W. Nonrenal indications for continuous hemofiltration in patients with normal renal function? *Contrib Nephrol* 1995 ; 116 12-1-129.
3. Sigler MH us hemofiltration. *Crit care Med* 1995 ; 23(1) ; 99-107.
4. Opal SM, Cross AS, Jung JW y cols. Potential hazards of combination therapy in the treatment of experimental septic shock. *J Lab Clin Med* 1996 ; 127 : 612-620.
5. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the inflammatory response syndrome What we do and not do know about cytokine regulation? *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 163-172.
6. Sieberth HG, Kierdorf H. Is continuous hemofiltration superior to intermittent hemodialysis and hemofiltration treatments? *Adv. Exp Med Biol* 1989 ; 260 181-192.
7. Joumois D, Chanu D, Safran D. Pump-driven hemofiltration (letter). *Lancet* 1991; 1:985.
9. Ronco C. Continuous renal replacement therapies: Evolution towards a new era. *Semin Dial* 1996 9(2) : 215-221.
8. Bell C, Smithies M. Selection of patients for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 1996 ; 9(2): 125-132.
9. Bellomo R. Choosing atherapeutic modality : hemofiltration vs. Hemodialysis vs. Hemodiafiltration. *Semin in Dial* 1996 ; g(2) : 88-92.
10. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM : Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269:1829-1835.
11. Jaber BL, Pereira BJ : Inflammatory mediators in sepsis : Rationale for extracorporeal therapies? *Am J Kidney Dis* 1996; 28, 5, Suppl 3:S35-S49.
12. GrootendorstAF, Bouman CSC, HoebenAy cols. The role of continuous renal replacement therapy in sepsis and multiorgan failure. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28(5) Suppl 3 : S50-S57.
13. Joumois D, Silvester W. Continuous hemofiltration in patients with sepsis or multiorgan failure. *Semin Dial* 1996 ; 9 : 173-178.
14. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit care Med* 1993 ; 21 :

522-526.

15. Bottoms G, Fessler J, Murphey E y cols. Efficacy of convective removal of plasma mediators of endotoxic shock by continuous veno-venous hemofiltration. *Shock* 1996 ; 5 : 149-154.
16. Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus* induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 914-924.
17. Braun N, Rosenfeld S, Gioi M y cols. Effect of continuous hemofiltration on IL-6, TNF- α , C3a and TCC in patients with SIRS/sepsis shock using two different membranes. *Contrib Nephrol* 1995, 116 : 89-98.
18. Schetz M, Ferdinand P, Van der Berghe G y cols. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy : sense or nonsense ? : *Int Care Med* 1995 ; 21 : 169-176.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
20. Bellomo R, Baldwin I, Cole L, Ronco C. Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int* 53; Suppl 66: S-1 82-S-1 85.
21. Tetta C, Cavaillon JM, Schuize M, et al. Continuous plasmafiltration coupled with sorbent adsorption in a rabbit model of gram-negative sepsis. *J Am Soc Nephrol* 9: A: 3008, 1998
22. Brendolan A, Irone M, Digito A, et al. Coupled plasma filtration-adsorption technique in sepsis associated acute renal failure: hemodynamic effects. *J Am Soc Nephrol* 9: A0655, 1998.
23. Levy H, Ash SR, Knab W, Steczko J, Carr DJ, Blake De. Systemic inflammatory response syndrome treatment by powdered sorbent pheresis: the BioLogic-Detoxification Plasma Filtration System. *ASAIO J* Sept-Oct; 44(5): M659-65, 1998.