

## Uso clínico de la plasmafiltración acoplada con adsorción

### *Clinical use of plasmafiltration coupled with adsorption*

Cristian Pedreros-Rosales<sup>1,2</sup>, Hans Müller-Ortiz<sup>1,2</sup>, Francisco Colomina-Climent<sup>3</sup>

#### RESUMEN

La filtración de plasma acoplada con adsorción es una terapia extracorpórea que combina la separación de plasma y adsorción de mediadores inflamatorios y toxinas, seguida de hemofiltración para control de la sobrecarga de volumen y eliminación de mediadores hidrosolubles pequeños y medianos. Aunque no es nueva, aún existen dudas acerca de su rol clínico. La evidencia señala que la filtración de plasma acoplada con adsorción es altamente eficiente en remover moléculas inflamatorias en sepsis y, aunque hasta ahora no ha demostrado disminuir la mortalidad, si es posible conseguir mayor beneficio hemodinámico que las terapias convectivas. Por otra parte, el componente adsorptivo permite depurar mediadores más grandes asociados a causas de lesión renal aguda no séptica, tales como mioglobina, toxinas asociadas con insuficiencia hepática y otros tóxicos, permitiendo expandir las indicaciones de filtración de plasma acoplada con adsorción a varios cuadros clínicos con gran componente inflamatorio, particularmente cuando se requiere manejar varias disfunciones orgánicas simultáneamente.

1) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

2) Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile

3) Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España

Correspondencia:  
Cristian Pedreros Rosales  
ORCID: 0000-0002-1338-0503  
cpedreros@me.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno

Recibido: 12-10-2021  
Corregida: 18-11-2021  
Aceptación: 02-03-2022

to control volume overload and removal of small and medium-sized water-soluble mediators. Although it is not new, there are still doubts about its clinical role. Evidence indicates that the coupled plasma filtration adsorption is highly efficient in removing inflammatory molecules in sepsis. So far it has not been shown to reduce mortality, but it is possible to achieve a better hemodynamic benefit over convective therapies. On the other hand, the adsorptive component makes it possible to purify larger mediators associated with causes of non-septic acute kidney injury, such as myoglobin, toxins associated with liver failure and others, allowing that coupled plasma filtration adsorption indications to be expanded to various clinical settings with a high inflammatory component, particularly when it is required to manage several organ dysfunctions simultaneously.

**KEYWORDS:** coupled plasma filtration adsorption; detoxification; sepsis; rhabdomyolysis; liver failure

#### INTRODUCCIÓN

Las técnicas de depuración extracorpóreas para remover mediadores inflamatorios en sepsis se basan en la hipótesis de que una reducción de la concentración sanguínea de estos compuestos debería determinar un gradiente que favorezca su eliminación desde los tejidos.<sup>(1)</sup> Todas ellas requieren del paso de sangre a través de un circuito extracorpóreo que contiene uno o más filtros que ejercen sus efectos

**PALABRAS CLAVE:** adsorción por filtración de plasma acoplado; desintoxicación; sepsis; rbdomiólisis; insuficiencia hepática

#### ABSTRACT

Coupled plasma filtration adsorption is an extracorporeal therapy that combines plasma separation and adsorption of inflammatory mediators and toxins, followed by hemofiltration

depurativos, ya sea mediante la eliminación de estas sustancias, o bien pegándolas en su superficie.<sup>(2)</sup>

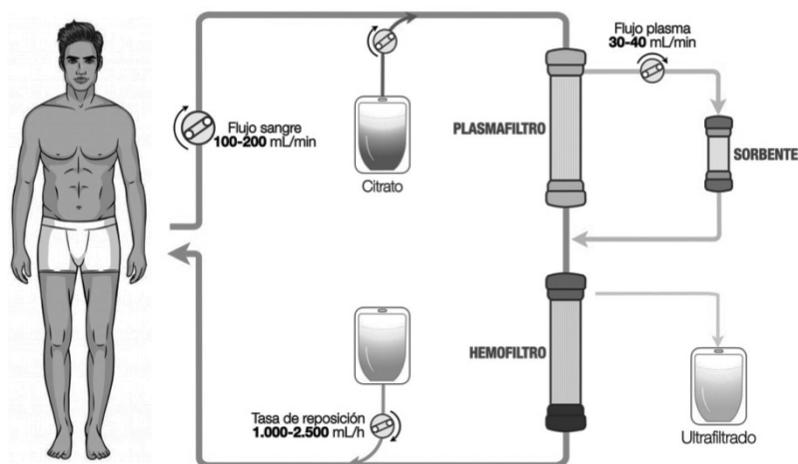
El abordaje más común es usar una terapia convectiva, para eliminar mediadores de peso molecular medio-alto según el tamaño del poro en sus membranas. Otros enfoques incluyen la plasmaféresis<sup>(3)</sup> y el uso de membranas con propiedades adsorptivas.<sup>(4)</sup>

Es posible conseguir una terapia integrativa por medio de la filtración de plasma acoplada con adsorción (CPFA),<sup>(5)</sup> que representa una

combinación de las tres técnicas descritas anteriormente y se basa en:

- A. El plasma es separado de la sangre mediante un plasmafiltro;
- B. Su posterior procesamiento dentro de un cartucho que contiene una resina sintética capaz de adsorber diferentes mediadores humorales; y
- C. Reinfusión del plasma depurado para su paso por un hemofiltro. **(Figura 1)**

**Figura 1.** Circuito de Filtración de Plasma Acoplada con Adsorción (CPFA) usando anticoagulación basada en citrato



Consta de un plasmafiltro (0,45 m<sup>2</sup>) en serie con un hemofiltro de polifenileno de alta permeabilidad (K<sub>uf</sub> 41 mL/h/mmHg, superficie 1,4 m<sup>2</sup>). El flujo plasmático es de 30 a 40 ml/min y el plasma pasa al cartucho de adsorción Mediasorb®. Este sorbente contiene una resina de polímero estirénico de 70 gramos. La resina está compuesta por perlas mesoporosas que tienen un tamaño de 50 a 100 µm; el diámetro medio de los poros es de 30 nm y el área tiene una superficie sorbente de 700 m<sup>2</sup>/g= 50.000 m<sup>2</sup>

Durante una CPFA, la capacidad adsorptiva de la resina es limitada en el tiempo, pero la hemofiltración puede continuar incluso más allá de su agotamiento, sin necesidad de cambiar el circuito extracorpóreo. Además, a diferencia del recambio plasmático terapéutico, el plasma del paciente no se descarta, lo que hace innecesaria la infusión de albúmina o de plasma (reposición que dependerá de la patología por la cual se indicó el recambio plasmático).

En suma, la CPFA es una terapia de depuración extracorpórea, que combina una primera etapa de separación de plasma y adsorción de citoquinas,

mediadores inflamatorios y/o toxinas, seguida de una segunda etapa de hemofiltración para control de la sobrecarga de volumen y eliminación de mediadores hidrosolubles de tamaño pequeño y mediano.

En esta revisión se abordarán los fundamentos técnicos de esta terapia, discutiendo la racionalidad terapéutica sustentada en estudios experimentales, preclínicos y clínicos. Finalmente se realizará una propuesta de uso de la CPFA actualizada con la evidencia disponible.

## RACIONALIDAD TERAPÉUTICA DE LA CPFA

La mayoría de las citoquinas y mediadores en la sepsis, son demasiado grandes para eliminarse eficazmente mediante convección o difusión.<sup>(6)</sup> Aparte del peso molecular de las citoquinas, es importante considerar también la dimensión molecular (la forma de la molécula cuando gira en solución), comúnmente expresada como el radio de Stokes-Einstein. Es así como las dimensiones moleculares de estas citoquinas no atraviesan fácilmente los poros del filtro, incluso en presencia

de volúmenes convectivos elevados.<sup>(7)</sup>

Por otra parte, los filtros de alta permeabilidad (alto “cut off”) permiten eliminar citoquinas más grandes, pero tienen la desventaja de poder usarse solo por períodos cortos de tiempo debido al riesgo de perder sustancias fisiológicas importantes, principalmente grandes cantidades de albúmina, llegando incluso a los 15 gramos en 4 horas.<sup>(8)</sup>

La hemoperfusión permite unir y eliminar selectivamente mediadores o toxinas específicas y su principal ventaja es que la matriz adsorbente tiene una gran superficie, llegando hasta los 1000 m<sup>2</sup>/gr.<sup>(9)</sup> Se usan flujos entre 150 y 200 mL/min, lo que permite tener un mayor volumen de sangre tratada, pero esto se asocia a una adsorción más limitada, ya que el flujo rápido hace que varias moléculas, que normalmente serían adsorbidas, sean arrastradas por el flujo del solvente. Además, la sangre total y particularmente el depósito de proteínas, hacen que se sature rápidamente la membrana, disminuyendo la eficacia del cartucho adsorbente y generando activación celular.<sup>(10)</sup>

En cambio, la perfusión de plasma permite usar flujos más bajos (20-40 mL/min) sin el riesgo de activación celular u obstrucción de la

membrana de forma significativa, y al tener una velocidad linear más baja, el tiempo de contacto y la eficiencia adsorptiva es mayor.<sup>(11)</sup>

Estos beneficios teóricos fueron evaluados en estudios experimentales en los cuales se demostró el beneficio de la CPFA sobre cambios en distintos mediadores y variables biológicas en sepsis. El primer estudio in vitro, en un modelo de inflamación con endotoxina de *Escherichia coli*, demostró que el sorbente usado en CPFA era superior a la convección en la eliminación de varias citoquinas.<sup>(12)</sup>

En un estudio de shock endotóxico en conejos,<sup>(13)</sup> se observó que la adición de un cartucho adsorbente mejoraba la supervivencia a las 72 horas cuando se comparó con hemofiltración aislada, lo cual fue independiente de la carga de lipopolisacárido (LPS) administrada, ya que este cartucho no adsorbe LPS. Esto refuerza la idea de que el beneficio observado estaría dado por una mayor tasa de adsorción de citoquinas (**Tabla 1**). En este caso se analizó la bioactividad de TNF- $\alpha$  en sangre antes y después del cartucho, y se observó una drástica disminución después de una hora de tratamiento.

**Tabla 1.** Moléculas eliminadas por filtración de plasma acoplada con adsorción (CPFA)

<b>Adsorbidas por CPFA</b>
TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-18, MIP- $\alpha$ , MIP $\beta$ , MCP-1, PCR, VEGF
<b>No adsorbidas por CPFA</b>
Heparina, citrato, endotoxinas, procalcitonina, albúmina, ferritina
<b>No hay certeza</b>
Inmunoglobulinas, fármacos

Años más tarde, Sykara *et al.*<sup>(14)</sup> utilizaron un modelo porcino de shock séptico con inoculación intraperitoneal de heces. Los 16 animales recibieron aporte de fluidos y soporte con inotropos hasta conseguir una PAM por encima de 65 mmHg, posteriormente se distribuyeron aleatoriamente para recibir CPFA (n=8) o medidas generales de soporte hemodinámico. El estudio no demostró diferencias en alteraciones de la microcirculación, en marcadores de metabolismo celular energético, lesión endotelial ni de inflamación sistémica.

Además, la CPFA no protegió del desarrollo de disfunción hepática o pulmonar, e incluso agravó los trastornos inducidos por la sepsis en la coagulación y estrés oxidativo.

Es relevante considerar que el estudio en conejos mostró un beneficio de supervivencia después de una sola terapia de CPFA de 3 horas, mientras que el estudio en cerdos, no fue diseñado para evaluar mortalidad y no pudo detectar efectos beneficiosos después de una sola sesión de CPFA de 10 horas. La razón de esta discrepancia no es

evidente; sin embargo, se pueden tener en cuenta varias explicaciones posibles:

En primer lugar, en el estudio de Tetta *et al.*<sup>(13)</sup> la injuria inflamatoria aguda causada por un gran bolo de endotoxina y la ausencia de reanimación con fluidos, resultó en un patrón de shock hipovolémico que difiere del modelo de shock polimicrobiano hiperdinámico utilizado en el modelo porcino, en el cual se usó un estricto protocolo de ventilación mecánica, reanimación con fluidos, soporte vasopresor y control de la glicemia.

En segundo lugar, el estudio en conejos investigó el papel de la CPFA utilizando un enfoque de pretratamiento (30 min antes de la inyección de endotoxina), mientras que el estudio en cerdos implementó CPFA a las 12 horas después de la inducción de peritonitis; es decir, con shock hiperdinámico establecido, signos de inflamación sistémica y alteraciones microvasculares con disfunción orgánica. Por lo tanto, parece plausible argumentar que las diferencias en ambos modelos y el momento de las estrategias de hemopurificación pueden cobrar importancia en este contexto. Este razonamiento puede respaldarse en la evidencia que señala que los efectos beneficiosos de la hemofiltración en la sepsis son menos significativos si la terapia se inicia tarde.<sup>(15-16)</sup>

Tercero, el estudio en cerdos no es un reflejo de la realidad, ya que no usó terapia antimicrobiana y el foco no fue drenado. Esto marca una importante diferencia en la aplicación de esta técnica en humanos, en los cuales las terapias de soporte extracorpóreo solo pueden considerarse a continuación del paquete de medidas básicas para el enfrentamiento del shock séptico.<sup>(17)</sup>

Ciertamente, las principales diferencias entre los modelos experimentales y la sepsis en humanos deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos pre-clínicos, puesto que los estudios observacionales en shock séptico demostraron que el uso de CPFA se asociaba a mejoría en diversas variables clínicas, tales como la presión arterial media (PAM) y uso de vasopresores,<sup>(18-22)</sup> así como también mejoría del índice cardiaco y la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ .<sup>(23)</sup> Sin embargo, todas estas variables tienden a regresar a su basal durante los intervalos entre tratamientos, indicando que los beneficios desaparecen al término de cada terapia. Esta tendencia en “dientes de serrucho” se ha replicado

en estudios clínicos con CPFA, en los cuales se ha analizado la microcirculación sublingual usando técnica de imagen espectral de polarización ortogonal<sup>(24)</sup> y suponen que la depuración de mediadores inflamatorios es mucho más eficiente que la hemofiltración o plasmaféresis aisladas, pero que este efecto no necesariamente se podría asociar a un cambio en la mortalidad.

La necesidad de confirmar con un estudio de eficacia los alentadores resultados previos, condujo al GiViTi (*Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva*) a realizar un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en pacientes con shock séptico (COMPACT) con el objetivo principal de evaluar mortalidad a los 28 días o al alta hospitalaria, comparando pacientes tratados con CPFA frente al tratamiento estándar.<sup>(25)</sup> El diagnóstico y tratamiento del shock séptico se realizó según los criterios de la *Surviving Sepsis Campaign* del año 2012. El ensayo se detuvo prematuramente por futilidad. Los factores que condujeron a este cierre prematuro se centraron fundamentalmente en problemas técnicos (coagulación de circuito), los cuales ocasionaron que cerca del 50% de los pacientes incluidos en el ensayo no alcanzaran el objetivo de 10 horas de tratamiento por día. En un análisis por protocolo, los pacientes que recibieron CPFA, y que alcanzaron un volumen de plasma tratado superior a 0.20 L/Kg/día, mostraron una reducción significativa de la mortalidad (20%) en comparación con los pacientes del grupo control o con aquellos pacientes que recibieron una menor dosis de volumen de plasma tratado.

Fue necesario confirmar estos datos con nuevos ensayos clínicos que permitieran demostrar que la aplicación de la técnica, en las condiciones antes descritas, lograban una reducción de la mortalidad del 20% y sobre esta base se realizaron los cálculos del tamaño muestral.

Uno de estos ensayos fue el estudio COMPACT-2<sup>(26)</sup> que, en octubre del 2017 cerró prematuramente por haber detectado un incremento de la mortalidad precoz (tres primeros días) en el grupo de intervención (6/42, 12,5% vs 19/58, 32,8%;  $p=0,020$ ), no habiendo alcanzado el tamaño muestral prefijado en el protocolo (350 pacientes). Este análisis se realizó sobre una muestra inferior al tamaño muestral predeterminado y, por lo tanto, con bajo poder estadístico. El análisis de subgrupo supone una alta posibilidad de obtener

resultados distorsionados e inesperados, por estar altamente expuestos a los máximos aleatorios y como tal, se debe considerar la baja mortalidad del grupo control, lo que obviamente condiciona los resultados del análisis. Merecen la misma consideración otros análisis de subgrupos que los autores realizan. Así, estos resultados deberán de ser considerados con cautela.

El segundo ensayo controlado, fue el estudio español ROMPA<sup>(27)</sup> que en noviembre del 2017 cerró prematuramente por causas externas al propio ensayo, y cuando solo había podido reclutar 49 pacientes (30 en el grupo control y 19 en el de intervención); es decir, logró un 26% del tamaño muestral predeterminado (190 pacientes) y, en consecuencia, un bajo poder de contraste de hipótesis (<30%). En estas circunstancias, los investigadores del ROMPA no encontraron diferencias de mortalidad en los análisis realizados a los tres (7/30, 23,6% vs 8/19, 40,6%;  $p=0,146$ ), veintiocho (11/30, 46,7% vs 11/19, 57,9%;  $p=0,444$ ); y noventa días (19/30, 63,3% vs 11/19, 57,9%;  $p=0,878$ ).<sup>(28)</sup>

En consecuencia, podemos decir que la evidencia actual no ha podido demostrar que la aplicación de CPFA, con las condiciones descritas en los respectivos protocolos, sea capaz de reducir la mortalidad en un 20%. Evidentemente, no podemos excluir beneficios menores, cuyo análisis requeriría como mínimo, un nuevo cálculo del tamaño muestral.

Si se puede afirmar que la mayor efectividad de la CPFA se logra cuando la dosis de plasma a tratar es elevada.<sup>(29)</sup> Esta meta puede ser difícil de obtener, ya que diferentes factores contribuyen a reducir el tiempo efectivo y la eficiencia del cartucho adsorbente, como la coagulación del circuito extracorpóreo, la disfunción del acceso vascular y las alteraciones hemodinámicas. Sin embargo, la adecuada selección del paciente y el uso de anticoagulación regional con citrato pueden ser factores determinantes para lograr mejores resultados.<sup>(30-32)</sup>

En la **Tabla 2**, se resumen características de prescripción y monitorización. Para asegurar la efectividad de la CPFA se debe considerar fuertemente la anticoagulación de la sangre, para garantizar la duración del circuito extracorpóreo hasta el final del tiempo indicado. La anticoagulación sistémica con heparina se reserva para pacientes que ya tienen dicha indicación, como por ejemplo

aquellos que están en ECMO. En estos casos, se debe mantener una monitorización estrecha con TTPa o ACT e idealmente niveles de Antitrombina III (ATIII) que deben mantenerse sobre 80%. En caso de no alcanzar esos niveles de ATIII o si no es posible medirlos, se puede considerar la administración ATIII o plasma fresco congelado antes de iniciar anticoagulación con heparina. Por otra parte, si no es posible asegurar un adecuado seguimiento con estos parámetros o existe riesgo de sangrado, se deberá preferir anticoagulación regional.

En la práctica clínica, actualmente la técnica CPFA se puede realizar solo con el dispositivo de soporte extracorpóreo llamado Amplya<sup>TM</sup> (Acute Multi-Therapeutic System, Bellco, Mirandola, Italy) y este permite el uso de anticoagulación regional en las modalidades de “citrato asistido”, “citrato libre”, “heparina neutralizada con protamina” y “mixto” (citrato más dosis bajas de heparina).

Nuestro grupo prefiere la modalidad de citrato asistido, ya que la máquina ajusta automáticamente el flujo de citrato en función de las características del paciente, los cambios del Qb, el efluente y los resultados del calcio iónico que deben controlarse a los 30 minutos y luego cada 2 horas de terapia. Lo anterior facilita la implementación de la terapia por parte del equipo clínico, la monitorización y seguridad de la CPFA.

## INDICACIONES DE CPFA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque la racionalidad terapéutica de la CPFA se fundamenta principalmente en la sepsis, la resina en el cartucho de plasma también es capaz de eliminar citoquinas y mediadores en otras condiciones inflamatorias graves, así como también, mioglobina, diversas toxinas y fármacos en condiciones de sobredosis, lo cuál permite ampliar el número de indicaciones de CPFA en la práctica clínica habitual.<sup>(7)</sup>

Aún existen dudas razonables acerca de las indicaciones específicas de CPFA y de como se pueden mejorar los resultados. Esto ocurre principalmente porque no hay precisión acerca del mejor momento para iniciar la terapia y por la falta de un biomarcador confiable que permita definir si habrá un beneficio adicional por sobre otra terapia depurativa. No obstante, con la actual evidencia disponible, es posible plantear las siguientes aplicaciones clínicas.

### Disfunción orgánica múltiple en shock séptico

El uso hemofiltración de alto volumen en sepsis tiene resultados clínicos diversos y los metanálisis no han podido demostrar sustancialmente resultados positivos en mortalidad.<sup>(33)</sup> Sin embargo, la técnica se sigue utilizando por su demostrado efecto sobre el componente hemodinámico,<sup>(34)</sup> lo que permite brindar tiempo para que la suma total de las terapias instauradas, contribuyan a la mejoría del paciente. No obstante, aún existen limitaciones para conseguir mejoría sostenida en aquellos que presentan varias disfunciones orgánicas. Esto se debe en parte a la “conversación” entre órganos y a la subsecuente liberación de mediadores que conduce a la desregulación de otros sistemas.<sup>(35)</sup> Para estos casos se proponen enfoques modificados, tales como las membranas de alto “cut off” y técnicas adsorptivas.<sup>(36)</sup>

La aplicación de CPFA en este tipo de escenarios clínicos incluyen a pacientes con shock séptico más disfunción renal y hepática severa, ya que es posible remover bilirrubina y ácidos grasos tóxicos que generan nefrotoxicidad al ser filtrados por los glomérulos y posteriormente internalizados en el túbulo proximal por endocitosis mediada por megalina.<sup>(37)</sup> Incluso, una vez completada la fase de reanimación inicial, la aplicación de CPFA podría disminuir el riesgo de lesión renal aguda (LRA). Castellano *et al.*<sup>(38)</sup> estudiaron la fisiopatología de la LRA inducida por endotoxina. Tras infundir lipopolisacárido en cerdos, observaron fibrosis tubulointersticial aguda y disfunción endotelial dentro de las siguientes 9 horas. Pero, al usar precozmente CPFA durante 6 horas, fue posible prevenir significativamente la aparición de fibrosis aguda al preservar el fenotipo endotelial en capilares peritubulares y arterias renales, postulando que este beneficio se logró al remover proteínas de unión a lipopolisacáridos del plasma por significativa adsorción en el cartucho de CPFA.

Otra interacción orgánica frecuente ocurre en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), llegando a observarse una incidencia de LRA en más del 60% de los pacientes con SDRA.<sup>(39)</sup> Una de las explicaciones para este fenómeno es la sobreproducción de citoquinas que está involucrada en el daño bidireccional pulmón-riñón, ya que el daño en el epitelio tubular renal favorece la liberación de IL-6, lo

cuál tiene demostrada relación con el aumento de la permeabilidad alveolo-capilar y, a su vez, el SDRA puede causar hipoxia medular renal, lo cuál genera daño adicional sobre las células tubulares.<sup>(40)</sup> El uso de CPFA ha mostrado tener buenos resultados en pacientes con SDRA, mejorando la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el compromiso parenquimatoso pulmonar.<sup>(23,41)</sup>

Como se describió previamente, no existe evidencia que apoye la utilización de CPFA en shock séptico con el fin de reducir la mortalidad, pero los estudios previos a los ensayos clínicos documentaron la posibilidad de obtener beneficios a otros niveles no tan contundentes como la mortalidad, tales como aumentar la PAM, disminuir el soporte inotrópico y mejorar la oxigenación.<sup>(18-23)</sup> Por otro lado, sabemos que el beneficio de la CPFA depende de alcanzar un determinado volumen de plasma tratado, independiente del tiempo transcurrido desde el inicio de la hipotensión.<sup>(29)</sup>

Teniendo en cuenta estos hechos, será necesario considerar nuevos escenarios en los cuales la CPFA pudiera ser beneficiosa en pacientes con shock séptico. Por ahora, nuestra institución considera el uso de CPFA frente al siguiente escenario clínico:

Paciente con diagnóstico de shock séptico hiperdinámico que ya ha sido manejado con protocolo de reanimación de acuerdo con los criterios vigentes de nuestra institución.

Presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, con una adecuada SatO<sub>2</sub>, pero que, pese a la reanimación inicial, requiere altas dosis de inótrópicos (norepinefrina  $\geq 0,3$  mcg/kg/min) y/o no mejora parámetros perfusionales (ejemplo: lactato  $\geq 2$  mmol/L).

Tiene buen pronóstico si se aplica una terapia de soporte extracorpórea. Es decir, no tiene indicación compasiva.

Tiene adicionalmente otra disfunción orgánica o patología que puede beneficiarse de esta terapia combinada (p.ej. disfunción hepática, fuga capilar, rabdomiólisis concomitante, enfermedad autoinmune activa, intoxicación grave).

### Síndromes inflamatorios no infecciosos con disfunción orgánica

Al igual que en la sepsis, existen diversas causas inmunológicas y neoplásicas que evolucionan con disfunción orgánica por liberación exagerada y

descontrolada de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, resistina),<sup>(42-43)</sup> pero por extensión, existe también un descontrol de mediadores anti-inflamatorios (IL-10) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y asociados a daño (DAMPs), lo cual se traduce en peores resultados clínicos, presumiblemente por una pobre regulación de la respuesta pro-inflamatoria.<sup>(44)</sup>

Intentar bloquear un mediador o una vía fisiopatológica única tiene poca racionalidad, ya que la respuesta inflamatoria tiene múltiples vías y muchas de ellas son redundantes. Ejemplo de aquello, son los recientes intentos por detener la respuesta inflamatoria exagerada de pacientes con COVID-19 grave usando tocilizumab, fármaco que bloquea selectivamente el receptor de IL-6, y cuyos resultados hasta ahora son desalentadores en la mayoría de los estudios.<sup>(45)</sup> Además, el uso de inmunosupresores en este tipo de escenario pudiera sumar efectos secundarios indeseables en el corto plazo, tales como hepatotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia<sup>(46)</sup> y, por otra parte, riesgo de infecciones graves a largo plazo.<sup>(47)</sup>

No obstante, la remoción aguda e intensa, no de una, sino de una amplia gama de citoquinas involucradas en este proceso, puede ser de mucha ayuda en el paciente agudo, ya que se espera que la inmunomodulación logre beneficios sin agregar inmunosupresión sostenida en el mediano y largo plazo.<sup>(48-50)</sup>

De este modo, la CPFA tendría un importante rol teórico en pacientes con COVID-19 y disfunción orgánica múltiple en el contexto de una respuesta inflamatoria desregulada, tal como se ha observado en un grupo de estos pacientes en los cuales la mortalidad podría ser mayor cuando se presentan con este fenotipo,<sup>(51)</sup> posiblemente por condiciones genéticas subyacentes.<sup>(52)</sup> No obstante, por falta de evidencia en esta área, la aplicación de CPFA en paciente con COVID sigue siendo teórica por ahora, pero este beneficio sería aplicable a los pacientes con diferentes etiologías que convergen en este fenómeno común.

### Síndrome de fuga capilar

En el síndrome de fuga capilar, el aumento masivo de citoquinas proinflamatorias daña severamente el glicocalix del endotelio, con lo cual aumenta la permeabilidad. Se genera gran pérdida de fluidos y proteínas plasmáticas hacia el intersticio, lo que resulta en edema generalizado,

hipotensión refractaria al aporte de fluidos y múltiples disfunciones orgánicas. La sepsis es la principal causa y en la actualidad no hay terapias específicas que permitan manejar eficientemente esta condición, por lo que el manejo habitual es de soporte general.<sup>(53)</sup> En casos severos y refractarios, se ha reportado el uso de hemodiálisis con filtros de alto *cut off*<sup>(54)</sup> y plasmaféresis.<sup>(55)</sup> Recientemente, se reportó el primer caso CPFA en un paciente con fuga capilar severa y refractaria asociado a pustulosis exantemática generalizada aguda, con buenos resultados.<sup>(56)</sup>

Identificar precozmente la fuga capilar e instaurar CPFA, puede ser una herramienta útil para evitar el uso excesivo de fluidos. El objetivo principal en estos casos es buscar la inmunomodulación en condiciones clínicas en las cuales, incluso sin sepsis, existe gran liberación de citoquinas como principal mecanismo patogénico.

### Disfunción hepática

Tras estudiar las propiedades adsorptivas del cartucho de CPFA, se pudo concluir que esta técnica es apropiada para la depuración de toxinas en insuficiencia hepática, ofreciendo así, diversas aplicaciones clínicas para el paciente con falla hepática aguda o crónica.<sup>(7)</sup>

Diversos estudios han mostrado que la CPFA es capaz de bajar los niveles de bilirrubina entre 30 y 50% en cada ciclo, además de remover eficientemente toxinas hidrosolubles y unidas a proteínas.<sup>(57-58)</sup> El estudio HERCOLE<sup>(59)</sup> mostró que la CPFA fue eficaz en la “desintoxicación” de pacientes con falla hepática y hoy se considera como una buena “técnica puente” al trasplante hepático o hasta la recuperación de la función hepática basal. La modalidad de anticoagulación regional con citrato asistido que ofrece Amplya<sup>TM</sup> y una respectiva monitorización protocolizada (**Tabla 2**), permiten usar CPFA de forma segura en estos escenarios clínicos.<sup>(32, 59)</sup>

**Tabla 2.** Prescripción y monitorización de CPFA

PRESCRIPCIÓN	OPCIONES	MONITORIZACIÓN
<b>Tiempo</b>	6 horas 10 horas	Falla hepática sin falla renal  Sepsis con o sin falla renal, intoxicaciones, remoción de moléculas en enfermedades inmunes, etc.
<b>Flujo de Sangre</b>	100-150 mL/min	Presión arterial media Presiones y alarmas del circuito Acceso vascular
<b>Fracción de filtración de plasma</b>	13% hasta la 2 <sup>da</sup> hora 15% hasta la 4 <sup>da</sup> hora >18% hasta el término	Presión transmembrana del plasmafiltro <20 mmHg Presión transcartucho <150-180 mmHg En casos de falla hepática, omitir alarma de pérdida de sangre en casos de hiperbilirrubinemia severa
<b>Flujo convectivo</b>	Hasta 25%	Presión transmembrana de hemofiltro
<b>Anticoagulación</b>	Heparina sistémica (10.000 UI en el cebado y luego 10-15 UI/Kg/h de mantención.  Anticoagulación regional con heparina y protamina  Anticoagulación regional con citrato asistido  Anticoagulación regional con citrato libre*	TTPa (40-60 segundos) ACT (140-200 segundos) Antitrombina III >80%  Calcio total Calcio iónico Lactato Gases en sangre arterial Sodio, Potasio, Cloro, Magnesio

(\*) En modo de "citrato libre", la administración de las soluciones de citrato y calcio quedan bajo el control del operador y la máquina no realiza seguimiento ni ajuste de ningún parámetro relacionado con la anticoagulación, siendo necesario una vigilancia y control protocolizado por parte del equipo tratante.

### Rabdomiolisis

Los niveles de mioglobina tienen baja sensibilidad para el diagnóstico y seguimiento de la rabdomiolisis, pero es la implicada en el daño glomerular y renal. La hemodiálisis convencional y las terapias convectivas no son capaces de eliminarla eficazmente.<sup>(60)</sup> Por otra parte, el cartucho adsorbente de la CPFA tiene gran afinidad por esta molécula, demostrando ser muy efectiva en distintos escenarios de rabdomiolisis grave, en los cuales se observó mejoría de la función renal y otras disfunciones, tras sesiones repetidas de CPFA.<sup>(61-62)</sup>

En la mayoría de los casos de rabdomiolisis grave, el manejo se focaliza en el aporte de fluidos, la alcalinización de la orina y la corrección de las

alteraciones hidroelectrolíticas, mientras que las terapias de reemplazo renal se usan en casos de falla renal grave.<sup>(60)</sup> La CPFA tiene lugar cuando la necesidad de remover mioglobina es muy urgente, el paciente tiene alto riesgo de evolucionar con LRA oligúrica o existe gran alteración del medio interno, y cuando existen otras disfunciones orgánicas concomitantes, ya que se puede asegurar adecuada adsorción de mioglobina, eliminación de mediadores inflamatorios y manejo del medio interno al sumar hemofiltración a la técnica.

### Rescate de enfermedades neurológicas autoinmunes

En todos los trastornos neurológicos mediados por anticuerpos, el tratamiento debe ser precoz y

agresivo debido a su rápida progresión y al riesgo de discapacidad neurológica permanente. Esto se traduce en una inmunoterapia multimodal, que frecuentemente incluye el uso de inmunoglobulina o recambio plasmático.<sup>(63)</sup> Esta última terapia atribuye su beneficio tanto a la eliminación de inmunocomplejos y citoquinas, así como al cambio en el número de células inmunes y modificación en la función de linfocitos T reguladores y células natural killers.<sup>(64)</sup>

Esta base fisiológica permite sustentar que teóricamente la adición de un método adsorptivo sería más eficaz que la plasmafiltración por si sola. Por ejemplo, se ha demostrado que la combinación de la inmunoadsorción con recambio plasmático brinda mejores resultados clínicos y estadías hospitalarias más cortas en casos de miastenia gravis.<sup>(65)</sup> Por otra parte, un estudio randomizado monocéntrico mostró que la inmunoadsorción tuvo una tasa de respuesta superior a la plasmaféresis.<sup>(66)</sup>

Fabri *et al.*<sup>(67)</sup> reportaron un caso complejo de Guillain-Barré postvacunación de influenza con refractariedad a la terapia inicial y complicaciones que derivaron en múltiples disfunciones orgánicas y shock. Después de la aplicación de CPFA se logró mejoría progresiva, consiguiendo el alta sin déficit motor ni sensitivo.

En caso de enfrentar un paciente con una enfermedad neurológica autoinmune grave, como por ejemplo una encefalitis autoinmune severa, pudiera considerarse indicar CPFA cuando hay refractariedad a la inmunoterapia multimodal de

primera línea o bien, la enfermedad neurológica se asocia a otras disfunciones orgánicas.

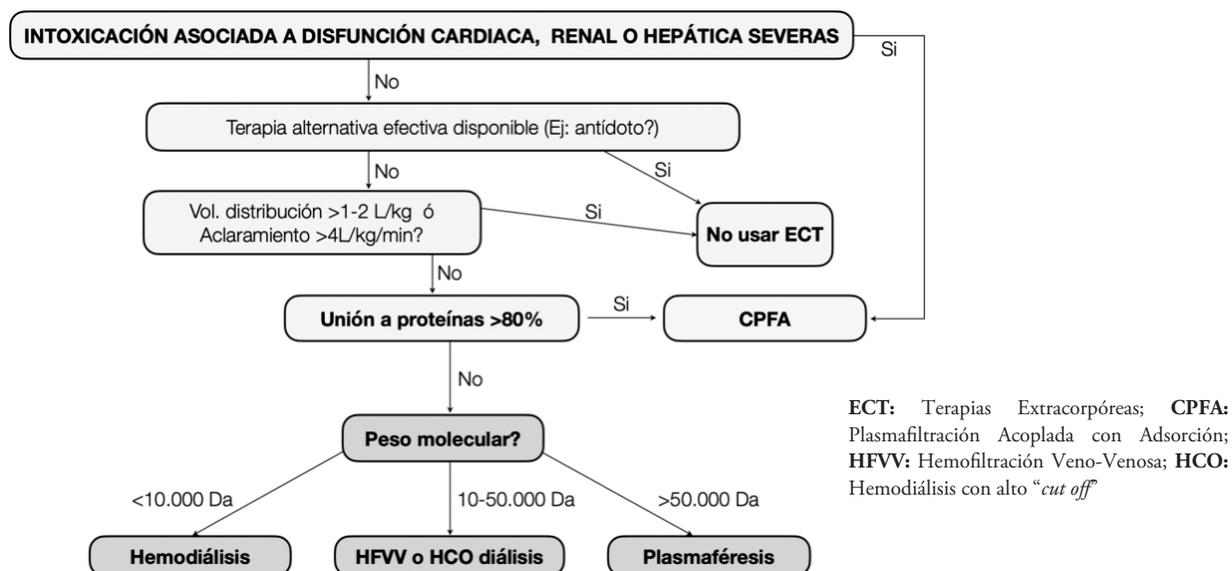
### Intoxicaciones graves

Frente a una intoxicación grave, las terapias extracorpóreas se consideran cuando no existe antídoto y el aclaramiento endógeno es bajo.<sup>(68)</sup> La hemodiálisis es la técnica mas usada, especialmente si el tóxico tiene bajo peso molecular, es soluble en agua y tiene baja unión a proteínas. Las técnicas adsorptivas se vuelven útiles cuando, sumado a la farmacocinética del tóxico, se evidencian disfunciones orgánicas severas, sobre todo alteración en la función excretora por falla cardiaca, renal o hepática.<sup>(69)</sup>

La CPFA debe considerarse en casos de intoxicaciones exógenas por fármacos o toxinas con alta unión a proteínas (>80%) y disfunción orgánica secundaria, en que se necesita remoción rápida y eficaz de sustancias que se comportan como toxinas endógenas en determinadas circunstancias, tal como se describió en un caso de tormenta tiroidea asociada a intoxicación por amiodarona, en que se observó que la resina fue capaz de adsorber eficientemente, tanto triyodotironina (T3) como tiroxina libre (T4) y, simultáneamente, amiodarona que tiene una alta unión a proteínas.<sup>(70)</sup>

Si la unión a proteínas es menor, el peso molecular del fármaco determinará el tipo de terapia, pudiendo ser hemodiálisis, hemofiltración o plasmaféresis. (Figura 2)

**Figura 2.** Enfoque escalonado para el inicio de terapias extracorpóreas en el manejo de intoxicaciones



## CONCLUSIONES

La CPFA es altamente eficiente en remover moléculas inflamatorias en sepsis y, aunque hasta ahora no ha demostrado disminuir la mortalidad, si es posible conseguir un beneficio hemodinámico superior a las terapias convectivas. Por otra parte, la adición del componente adsorptivo permite depurar citoquinas y mediadores más grandes, asociados a causas de LRA no séptica, tales como mioglobina, toxinas asociadas con insuficiencia hepática y eliminación de venenos o fármacos, permitiendo expandir las indicaciones de CPFA a varios cuadros clínicos con gran componente inflamatorio, particularmente cuando se requiere manejar varias disfunciones orgánicas simultáneamente.

Las principales dificultades de la técnica guardan relación con las condiciones necesarias para asegurar un volumen de plasma tratado del 20%. Esto implica que el paciente debe estar estabilizado al momento de la conexión y con un adecuado acceso vascular. En pacientes insuficientemente reanimados o con accesos vasculares disfuncionales, es altamente probable que se deba interrumpir la terapia antes de conseguir la meta de plasma. Así mismo, el uso de anticoagulación regional permite que el circuito dure el tiempo propuesto, pero esto obliga a disponer de un equipo clínico altamente calificado y coordinado para responder las 24 horas del día a las alertas que puedan presentarse durante el tratamiento. Afortunadamente, el sistema de "citrato asistido" que ofrece el dispositivo Amplya™ facilita la monitorización protocolizada, lo cual aumenta la seguridad del paciente y disminuye los potenciales errores en los ajustes de los parámetros de la máquina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Honoré PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):896-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
- Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care.* 2018;22(1):262. doi: 10.1186/s13054-018-2181-z.
- Berlot G, Di Capua G, Nosella P, Rocconi S, Thomann C. Plasmapheresis in sepsis. *Contrib Nephrol.* 2004;144:387-94. doi: 10.1159/000078904.
- Davies B, Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):65-71. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70220-6.
- Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1222-8. doi: 10.1007/s00134-003-1796-x.
- Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin Nephrol.* 2019;39(5):505-14. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
- La Manna G, Donati G. Coupled plasma filtration adsorption: A multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood Purif.* 2018;46(3):228-38. doi: 10.1159/000490234.
- Morgera S, Rocktäschel J, Haase M, Lehmann C, von Heymann C, Ziemer S, et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003;29(11):1989-95. doi: 10.1007/s00134-003-2003-9.
- Li J, Li D, Xu Y, Wang A, Xu C, Yu C. The optimal timing of hemoperfusion component in combined hemodialysis-hemoperfusion treatment for uremic toxins removal. *Ren Fail.* 2015;37(1):103-7. doi: 10.3109/0886022X.2014.976131.
- Park S, Islam MI, Jeong JH, Cho NJ, Song HY, Lee EY, et al. Hemoperfusion leads to impairment in hemostasis and coagulation process in patients with acute pesticide intoxication. *Sci Rep.* 2019;9(1):13325. doi: 10.1038/s41598-019-49738-1.
- Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif.* 2003;21(6):409-16. doi: 10.1159/000073444.
- Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, Ronco C, Ghezzi PM, Camussi G, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(6):1458-64. doi: 10.1093/ndt/13.6.1458.
- Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, Wratten ML, Fini M, Braga M, et al. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(5):1526-33. doi: 10.1097/00003246-200005000-00045.
- Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, Radej J, Kuncova J, Varnerova V, et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. *Shock.* 2009;31(5):473-80. doi: 10.1097/

- SHK.0b013e318188dec5.
- 15) 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):1-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2006.05.002.
  - 16) Bagshaw SM, Wald R. Strategies for the optimal timing to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91(5):1022-32. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.053.
  - 17) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
  - 18) Lentini P, Cruz D, Nalesso F, de Cal M, Bobek I, Garzotto F, *et al.* Coupled plasma filtration adsorption (CPFA) versus emofiltrazione continua con regime intermittente di alti volumi (pHVHF) nel trattamento dello shock settico: uno studio pilota. *G Ital Nefrol.* 2009;26(6):695-703.
  - 19) Ronco C, Brendolan 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(6):1250-5. doi: 10.1097/00003246-200206000-00015.
  - 20) Formica M, Olivieri C, Livigni S, Cesano G, Vallero A, Maio M, *et al.* Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29(5):703-8. doi: 10.1007/s00134-003-1724-0.
  - 21) Berlot G, Agbedjro A, Tomasini A, Bianco F, Gerini U, Viviani M, *et al.* Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2014;37(2):146-51. doi: 10.1159/000360268.
  - 22) Hu D, Sun S, Zhu B, Mei Z, Wang L, Zhu S, *et al.* Effects of coupled plasma filtration adsorption on septic patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Ren Fail.* 2012;34(7):834-9. doi: 10.3109/0886022X.2012.684553.
  - 23) Turani F, Falco M, Natoli S, Leonardis F, Fede M, Berlot G, *et al.* Coupled plasma filtration and adsorption in septic shock: a multicentric experience. *Crit Care.* 2010;14(Suppl. 1):P412. doi: 10.1186/cc8644.
  - 24) Berlot G, Bianco N, Tomasini A, Vassallo MC, Bianco F. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(4):687-9. doi: 10.1177/0310057X110390042
  - 25) Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, *et al.*; GiViTI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014;4(1):e003536. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536.
  - 26) Garbero E, Livigni S, Ferrari F, Finazzi S, Langer M, Malacarne P, *et al.*; GiViTI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1303-11. doi: 10.1007/s00134-021-06501-3.
  - 27) Colomina-Climent F, Giménez-Esparza C, Portillo-Requena C, Allegue-Gallego JM, Galindo-Martínez M, Mollà-Jiménez C, *et al.* Mortality reduction in septic shock by plasma adsorption (ROMPA): a protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2016;6(7):e011856. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011856.
  - 28) Giménez-Esparza C, Portillo-Requena C, Colomina-Climent F, Allegue-Gallego JM, Galindo-Martínez M, Mollà-Jiménez C, *et al.* The premature closure of ROMPA clinical trial: mortality reduction in septic shock by plasma adsorption. *BMJ Open.* 2019;9(12):e030139. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030139.
  - 29) Berlot G, Falini S, Negro V, Agbedjro A, Tomasini A, Iscra F, *et al.* Influence of timing of initiation and volume of processed plasma on the outcome of septic shock patients treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2018;46(4):274-78. doi: 10.1159/000490611.
  - 30) Vassallo MC, Tartamella F, Bhakta P. Regional citrate anticoagulation during coupled plasma filtration and adsorption may increase survival in septic shock. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):109-110. doi: 10.1159/000493538.
  - 31) Berlot G, Falini S, Negro V, Agbedjro A, Tomasini A, Iscra F, *et al.* Regional citrate anticoagulation during coupled plasma filtration and adsorption may increase survival in septic shock. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):111-2. doi: 10.1159/000493539.
  - 32) Mariano F, Morselli M, Holló Z, Agostini F, Stella M, Biancone L. Citrate pharmacokinetics at high levels of circuit citratemia during coupled plasma filtration adsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1911-9. doi: 10.1093/ndt/gfv290.
  - 33) Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD008075. doi:

- 10.1002/14651858.CD008075.pub3.
- 34) Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high-volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J.* 2004;50(1):102-9. doi: 10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea.
- 35) Schefold JC, Hasper D, Jörres A. Organ crosstalk in critically ill patients: hemofiltration and immunomodulation in sepsis. *Blood Purif.* 2009;28(2):116-23. doi: 10.1159/000223361.
- 36) Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms, and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):417-27. doi: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- 37) Oyama Y, Takeda T, Hama H, Tanuma A, Iino N, Sato K, et al. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest.* 2005;85(4):522-31. doi: 10.1038/labinvest.3700240.
- 38) Castellano G, Stasi A, Intini A, Gigante M, Di Palma AM, Divella C, et al. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Crit Care.* 2014;18(5):520. doi: 10.1186/s13054-014-0520-2.
- 39) Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019 Jul 1;9(1):74. doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.
- 40) Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):402-14. doi: 10.1164/rccm.201602-0420CP.
- 41) Lucisano G, Capria M, Matera G, Presta P, Comi N, Talarico R, et al. Coupled plasma filtration adsorption for the treatment of a patient with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: a case report. *NDT Plus.* 2011;4(5):285-8. doi: 10.1093/ndtplus/sfr081.
- 42) Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.* 2005;23(6):488-93.
- 43) Bonavia A, Miller L, Kellum JA, Singbartl K. Hemoadsorption corrects hyperresistinemia and restores anti-bacterial neutrophil function. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):36. doi: 10.1186/s40635-017-0150-5.
- 44) Shukla P, Rao GM, Pandey G, Sharma S, Mittapelly N, Shegokar R, et al. Therapeutic interventions in sepsis: current and anticipated pharmacological agents. *Br J Pharmacol.* 2014;171(22):5011-31. doi: 10.1111/bph.12829.
- 45) Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology.* 2020;S2531-0437(20)30153-7. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003.
- 46) Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e592. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
- 47) Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):456-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
- 48) Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018;46(4):337-49. doi: 10.1159/000492379.
- 49) Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: *si vis pacem para bellum.* *Blood Purif.* 2020;49(3):255-8. doi: 10.1159/000507039.
- 50) Esmaeili Vardanjani A, Ronco C, Rafei H, Golitaleb M, Pishvaei MH, Mohammadi M. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif.* 2020;1-4. doi: 10.1159/000509107.
- 51) Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1651-2. doi: 10.1007/s00134-020-06120-4.
- 52) van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663-73. doi: 10.1001/jama.2020.13719.
- 53) Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017;92(1):37-46. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
- 54) El-Azhary RA, Wang MZ, Wentworth AB, Hickson LJ. Treatment of severe drug reactions by hemodialysis. *Int J Dermatol.* 2018;57(2):177-82. doi: 10.1111/ijd.13837.
- 55) Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): The Mayo

- clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):905-12. doi: 10.4065/mcp.2010.0159.
- 56) Di Maso V, Cozzi M, Gerini U, Bedina E, Olivo E, Bianco F, *et al.* Coupled plasma filtration adsorption for treatment of capillary leak syndrome superimposed to acute generalized exanthematous pustulosis: A case report. *Blood Purif.* 2020;49(3):372-8. doi: 10.1159/000503770.
- 57) Maggi U, Nita G, Gatti S, Antonelli B, Paolo R, Como G, *et al.* Hyperbilirubinemia after liver transplantation: the role of coupled plasma filtration adsorption. *Transplant Proc.* 2013;45(7):2715-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.019.
- 58) Caroleo S, Rubino AS, Tropea F, Bruno O, Vuoto D, Amantea B, *et al.* Coupled plasma filtration adsorption reduces serum bilirubine in a case of acute hypoxic hepatitis secondary to cardiogenic shock. *Int J Artif Organs.* 2010;33(10):749-52.
- 59) Donati G, Angeletti A, Gasperoni L, Piscaglia F, Croci Chiocchini AL, Scrivo A, *et al.* Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study). *J Nephrol.* 2021;34(1):77-88. doi: 10.1007/s40620-020-00799-w.
- 60) Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest.* 2013;144(3):1058-65. doi: 10.1378/chest.12-2016.
- 61) Lai Q, Di Pietro V, Iesari S, Amabili S, De Luca L, Clemente K, *et al.* Coupled plasma filtration adsorption in patients with a history of kidney transplantation: report of two cases. *Blood Purif.* 2015;40(3):218-22. doi: 10.1159/000437042.
- 62) Pezzi M, Renda S, Giglio AM, Scozzafava AM, Tiburzi SP, Casella P, *et al.* The use of coupled plasma filtration adsorption in traumatic rhabdomyolysis. *Case Rep Crit Care.* 2017;2017:5764961. doi: 10.1155/2017/5764961.
- 63) Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol.* 2020;20(2):92-9. doi: 10.1136/practneurol-2019-002336.
- 64) Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol.* 2014;164(3):342-51. doi: 10.1111/bjh.12629.
- 65) Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E, Mansouri-Thalegani B, Müllges W, Toyka KV, *et al.* Immunoabsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(4):297-303. doi: 10.1177/1756285616637046.
- 66) Dorst J, Fangerau T, Taranu D, Eichele P, Dreyhaupt J, Michels S, *et al.* Safety and efficacy of immunoabsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2019;16:98-106. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.017.
- 67) Fabbri LP, Macchi A, Lecchini R, Pennacchi A. Post influenza vaccination Guillain-Barré syndrome: an exceptional recovery case after cardiac arrest for two hours in hyperthermia and septic shock. *Anaest Pain Intensive Care* 2015;19:166-9.
- 68) Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS, *et al.* A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Semin Dial.* 2014;27(4):362-70. doi: 10.1111/sdi.12228.
- 69) Winchester JF, Harbord NB, Rosen H. Management of poisonings: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):788-800. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.014.
- 70) Donati G, Capelli I, Croci Chiocchini AL, Natali N, Scrivo A, La Manna G. Coupled plasma filtration adsorption application for liver and thyroid toxins. *Contrib Nephrol.* 2017;190:31-42. doi: 10.1159/000468909.