










## Terapias de purificación sanguínea en COVID-19

### *Blood purification therapies in COVID-19*

 Rodrigo Daza Arnedo<sup>1</sup>,  Gustavo Aroca Martínez<sup>2</sup>,  Jorge Eduardo Rico Fontalvo<sup>3</sup>,  
 Emilio Rey Vela<sup>4</sup>,  Nehomar Pájaro Galvis<sup>5</sup>,  Luis Gabriel Salgado Montiel<sup>6</sup>,  
 María Carolina Monterrosa Robles<sup>6</sup>,  Christian Pérez Calvo<sup>7</sup>,  
 Katherin Portela Buelvas<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia.

<sup>3</sup>Servicio de Nefrología, Clínica SOMA, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de la Samaritana Empresa Social del Estado, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

<sup>6</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

<sup>7</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

<sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

#### Resumen

**Introducción:** el COVID-19 es una enfermedad causada por un nuevo beta coronavirus (SARS-CoV-2), cuyo espectro incluye casos severos con neumonía y complicaciones sistémicas que se dan como consecuencia de una liberación exagerada de mediadores inflamatorios conocida como “tormenta de citoquinas”. En este tipo de pacientes las terapias de purificación sanguínea, incluyendo la hemoadsorción y la terapia plasmática podrían tener un beneficio clínico importante y evitar las complicaciones como disfunción multiorgánica y muerte.

**Objetivo:** revisar toda la literatura disponible acerca de las terapias de purificación sanguínea y sus beneficios en los pacientes con COVID-19.

**Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos ClinicalKey, Embase, PubMed y Ovid con los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Tormenta de citoquinas”, “terapias de purificación sanguínea”, “sepsis”, “hemoadsorción” y “CytoSorb”.

**Resultados:** se encontraron 246 referencias y luego de aplicar los filtros, se seleccionaron 61 publicaciones con contenido relevante para la presente revisión.

**Conclusión:** teniendo en cuenta su gran evidencia científica en el manejo de la tormenta de citoquinas en otros escenarios, las terapias de purificación sanguínea, que incluyen técnicas difusivas, convectivas, de hemoadsorción y terapia plasmática, pueden ser herramientas de tratamiento muy prometedoras en pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, sepsis, SARS-CoV-2, citosinas, insuficiencia renal, neumonía (DeCS).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.476>

#### Abstract

**Introduction:** COVID-19 is a disease caused by a new beta coronavirus (SARS-CoV-2), whose spectrum includes severe cases with pneumonia and systemic complications that occur as a consequence of an exaggerated release of inflammatory mediators known as “cytokine storm”. In this type of patients, blood purification therapies, including hemoadsorption and plasma therapy, could have an important clinical benefit and avoid complications such as multiple organ dysfunction and death.

**Objective:** to review all available literature about blood purification therapies and their benefits in patients with COVID-19.

**Materials and methods:** a literature search was conducted in the ClinicalKey, Embase, PubMed and Ovid databases using the terms “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Tormenta de citoquinas”, “terapias de purificación sanguínea”, “sepsis”, “hemoadsorción” and “CytoSorb”.

**Results:** 246 references were found and after applying filters, 61 publications with relevant content for the present review were selected.

**Conclusion:** taking into account the great scientific evidence in the management of the cytokine storm in other scenarios, blood purification therapies, including diffusive, convective, hemoadsorption and plasma therapy techniques, could be very promising treatment tools for patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, sepsis, SARS-CoV-2, cytokines, renal insufficiency, pneumonia (MeSH).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.476>



**Citación:** Daza Arnedo R, Aroca Martínez G, Rico Fontalvo JE, Rey Vela E, Pájaro Galvis N, Salgado Montiel LG, et al. Terapias de purificación sanguínea en COVID-19. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl. 2):285-296, <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.476>

**Correspondencia:** Nehomar Pájaro Galvis, [neho94@hotmail.com](mailto:neho94@hotmail.com)

**Recibido:** 07.06.20 • **Aceptado:** 18.06.20 • **Publicado en línea:** 18.06.20

## Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por un nuevo beta coronavirus (SARS-CoV-2) que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV detectado en el año 2002. Los primeros casos reportados se asociaron con el mercado de animales vivos en Wuhan, China, lo cual sugiere una antropozoonosis; sin embargo, actualmente su principal mecanismo de transmisión es de persona a persona.

La presentación clínica de la COVID-19 es muy heterogénea y va desde síntomas respiratorios superiores leves, hasta una neumonía grave e insuficiencia respiratoria. El eje fisiopatológico central de la disfunción multiorgánica es la tormenta de citoquinas, la cual es muy similar a la presentada en otro tipo de condiciones como la sepsis de origen bacteriano.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda avanzada de la literatura en las bases de datos ClinicalKey, Embase, PubMed y Ovid con los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Tormenta de citoquinas”, “terapias de purificación sanguínea”, “sepsis”, “hemoadsorción” y “CytoSorb”.

## Resultados

Se encontraron 246 publicaciones entre artículos originales, reportes de casos, series de casos y revisiones de la literatura. Luego de aplicar los filtros, se seleccionaron 61 artículos que fueron utilizados para la elaboración de la presente revisión de la literatura.

### COVID-19: enfermedad por SARS-CoV-2

Los coronavirus son un grupo importante de RNA virus que producen enfermedades en humanos y en animales. En diciembre 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China, se identificó un nuevo coronavirus, llamado inicialmente 2019-nCoV y conocido en la

llamado inicialmente 2019-nCoV y conocido en la actualidad como SARS-CoV-2, que es capaz de producir neumonía e insuficiencia respiratoria y es el responsable de la COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019<sup>1,2</sup>. Este virus se extendió a otras provincias y generó una epidemia en toda China. Acto seguido comenzaron a aparecer un gran número de casos en otros países del mundo, a tal punto que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial<sup>3</sup>.

Hasta el 3 de junio de 2020 se habían reportado 6.416.828 casos de COVID-19 en todo el mundo, con 382.867 muertes confirmadas y 216 países afectados. En Colombia, en donde el primer caso se reportó el 6 de marzo de 2020 en una mujer de 19 años proveniente de Milán, Italia, a esa misma fecha, se habían reportado 33.354 casos con 1.045 muertes confirmadas y 12.288 pacientes recuperados<sup>4-6</sup>.

Los primeros casos de este nuevo coronavirus reportados en Wuhan sugieren un contagio inicial de animal a humano; sin embargo, en la actualidad la principal vía de transmisión es el contacto persona a persona, ya sea por producción de gotas al toser, hablar o estornudar; o por contacto con superficies contaminadas como plástico, acero o cartón<sup>7</sup>.

El SARS-CoV-2 tiene un periodo de incubación que oscila entre 2 y 14 días después de la exposición<sup>1</sup>, y su presentación clínica es muy heterogénea, incluyendo personas asintomáticas y pacientes con enfermedad leve con síntomas respiratorios superiores y del estado general (fiebre y escalofríos, tos, mialgias, cefalea, hiposmia, disgeusia, odinofagia) o con presentaciones graves con neumonía e insuficiencia respiratoria<sup>8</sup>.

Los factores de riesgo descritos para COVID-19 grave incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma moderada a severa, enfermedad cardíaca previa, obesidad, diabetes *mellitus*, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica en grados avanzados, cáncer en tratamiento con quimioterapia, antecedente de trasplante, infección por virus de inmunodeficiencia humana y uso de drogas inmunosupresoras o corticoides<sup>9</sup>.

Aunque su patogénesis sigue siendo desconocida en gran parte, se demostró la unión del virus con el receptor de carboxipeptidasa relacionada con la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), el cual se expresa en mayor medida en el tejido cardiopulmonar y también se encuentra presente en monocitos y macrófagos, haciendo que estos últimos liberen un gran número de citoquinas pro inflamatorias<sup>10</sup>. En este sentido, la marcada respuesta inflamatoria y la formación de una tormenta de citoquinas desempeñan un papel crucial en las manifestaciones graves de la COVID-19, pues generan niveles muy elevados de interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), ferritina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y factores procoagulantes, lo que desencadena disfunción endotelial, trombosis, hipoperfusión tisular, daño orgánico múltiple e incluso la muerte<sup>11</sup>.

### Tormenta de citoquinas

Channappanavar & Perlman<sup>12</sup> afirman que la tormenta de citoquinas es la principal causa de complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV y MERS. Además, según Chen *et al.*<sup>13</sup> y Ruan *et al.*<sup>14</sup>, los niveles elevados de IL-6 se correlacionan significativamente con el desarrollo de insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y desenlaces fatales.

La IL-6 funciona a través de dos vías de señalización: Cis y Trans<sup>15</sup>. En la señalización Cis, la IL-6 se une a su receptor de membrana específico (mIL-6R) en un complejo con gp130, genera una transducción intracelular mediada por JAK (Janus Quinasas) y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), lo que tiene efectos pleiotrópicos sobre los linfocitos B y T y en las células de sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos y células NK), y contribuye a la formación de la tormenta de citoquinas<sup>11</sup>.

En la señalización Trans, la forma soluble de IL-6 se une a la forma soluble de su receptor específico (sIL-6R) y se forma un complejo con gp130. Como consecuencia se libera factor de crecimiento vascular endotelial, proteína quimioatrayente de monocitos -1 (MCP-1), IL8 y más IL6, lo cual per-

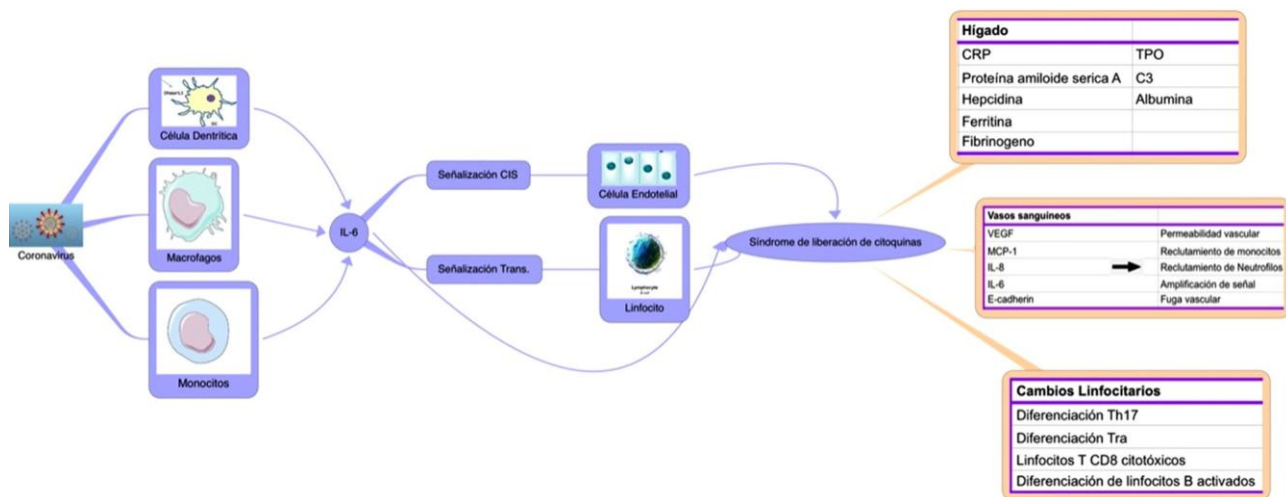
petúa la tormenta de citoquinas<sup>16</sup>, fenómeno que aumenta la permeabilidad vascular y genera fuga capilar, siendo este el mecanismo central de la hipotensión y el SDRA. Esta forma de señalización es importante para la activación de las células que no expresan receptor de membrana (mIL-6R) como las células endoteliales.

Dados estos hallazgos han surgido estrategias prometedoras para el manejo de la tormenta de citoquinas mediante el uso de esteroides o anticuerpos bloqueadores de receptores de IL-6/IL-6<sup>17</sup>. Una posible alternativa es el uso de estrategias de purificación sanguínea, las cuales han demostrado beneficio en múltiples escenarios, aunque no existen ensayos clínicos en pacientes con COVID-19<sup>18,19</sup>. En la **Figura 1** se resume la cascada fisiopatológica de la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19.

### Complicaciones renales por COVID-19

Las complicaciones renales en pacientes con COVID-19 son muy frecuentes, encontrando proteinuria hasta en el 40 % de los casos al momento de su ingreso hospitalario<sup>20</sup>. En específico, la lesión renal aguda (LRA) es común y afecta aproximadamente al 20-40 % de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), de los cuales cerca del 20 % requiere terapia de reemplazo renal en algún momento de su evolución<sup>21</sup>. No obstante, podría haber un subregistro de la enfermedad renal en estos pacientes debido a que la creatinina de ingreso puede no reflejar la verdadera función renal inicial y a que los valores de creatinina sérica previos no suelen estar disponibles.

El mecanismo de lesión renal en pacientes con COVID-19 es multifactorial y suele asociarse a factores predisponentes como sepsis, hipovolemia, nefrotóxicos y disfunción ventricular izquierda<sup>22</sup>. Además, en estudios de autopsia se ha encontrado una franca disfunción endotelial y la presencia de partículas virales en las células endoteliales renales, lo que indica una posible lesión citotóxica directa del virus al riñón<sup>23</sup>. El SARS-CoV-2 puede infectar directamente el epitelio tubular renal y los podocitos a través de la vía del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), lo que



**Figura 1.** Cascada fisiopatológica de la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19. Fuente: Elaboración con base en Moore & June<sup>11</sup>.

provoca disfunción mitocondrial, necrosis tubular aguda, formación de vacuolas de reabsorción de proteínas, colapso de la glomerulopatía y fuga de proteínas en la cápsula de Bowman<sup>22-25</sup>.

### Mortalidad en pacientes con lesión renal aguda y COVID-19.

La tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 y LRA puede ser hasta del 30 %<sup>26</sup>, y aunque al menos el 67 % de los pacientes que cursan con LRA asociada a COVID-19 presentan recuperación completa de la función renal, el 19 % continua con requerimientos de hemodiálisis luego del alta hospitalaria<sup>26</sup>.

Algunas explicaciones a la variabilidad de las cifras reportadas son la definición de LRA empleada, el reporte de poblaciones diferenciales (hospitalizados y pacientes en UCI) y los tiempos de reporte en el curso de la pandemia<sup>26,27</sup>. Por ejemplo, una definición encontrada se basa en los criterios KDIGO e indica que la LRA corresponde al aumento en los niveles de la creatinina sérica por encima de 0,3 mg/dL en 48 horas o un aumento del más del 30% de esta misma sustancia<sup>28</sup>, mientras que otra postura incluye, además, el aumento >1,5 veces del valor inicial de este marcador (valor estimado de los siete días previos) o un volumen de orina <0,5 mL/kg/hora durante 6 horas<sup>29</sup>.

Al respecto, Pei *et al.*<sup>30</sup> indican que criterios ampliados en el diagnóstico de LRA aumentan la frecuencia de esta condición; además, su definición incluye aumento o disminución de la creatinina sérica en un 50 % durante la estancia hospitalaria (utilizando la concentración de creatinina sérica al ingreso como referencia), con o sin oliguria<sup>30</sup>. En Colombia aún no hay registro de mortalidad en pacientes con COVID-19 y LRA.

### Terapias de purificación sanguínea

Las terapias de purificación sanguínea extracorpórea (PSE) son un tratamiento en el cual al paciente se le extrae la sangre para pasarla a través de una membrana, en donde se eliminan los solutos (productos metabólicos y toxinas), y se conserva el agua.

Aunque su primera utilidad se estableció en los pacientes con insuficiencia renal (terapia de reemplazo renal), desde la década de los 90 se conoce el beneficio de la PSE en la eliminación de productos inflamatorios en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis<sup>31</sup>. La mejoría con esta terapia se demostró primero en estudios animales, pero no pasó mucho tiempo hasta encontrar una reducción de mortalidad cuando se utilizaban estas estrategias de eliminación de citoquinas en pacientes sépticos humanos<sup>32</sup>.

En general, las terapias extracorpóreas son modalidades de tratamiento orientadas a eliminar los factores inflamatorios, aunque se han reportado beneficios en la estabilización hemodinámica, la reducción de lactato y la prevención de daño de órganos en pacientes con enfermedad severa<sup>33</sup>.

### **Mecanismos de purificación sanguínea**

El eje central fisiopatológico de la sepsis es la producción exagerada de marcadores inflamatorios, lo que genera un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desregulada<sup>34</sup>. Esto inicia con el reconocimiento antigénico en la superficie de los patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), tales como las endotoxinas producidas por bacterias gramnegativas. Posterior a esto se activan los leucocitos y se induce la síntesis de citoquinas pro y antiinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10<sup>35</sup>, mismo mecanismo de tormenta de citoquinas encontrado en COVID-19. Es por esto que las técnicas de PSE pueden contribuir disminuyendo los niveles de citoquinas a un nivel inferior al umbral tóxico<sup>35</sup>.

Otro objetivo de estas terapias es la eliminación de PAMP antes de que sean identificados por los leucocitos, lo cual evita la respuesta inflamatoria desde el inicio<sup>36</sup>. Estos mecanismos se logran gracias a que la mayoría de las citoquinas proinflamatorias y los productos patógenos tienen un peso molecular medio (5-50kD), y por tanto pueden ser eliminados por los métodos estándar de PSE: convección, difusión o adsorción<sup>37</sup>.

A continuación, se presentan las diferentes tecnologías de PSE encontradas en la literatura consultada y sus utilidades, ventajas y desventajas.

#### ***Hemofiltración de alto volumen y terapias convectivas***

La hemofiltración se produce mediante un espacio convectivo en donde los solutos se transportan a través de una membrana semipermeable; este espacio se asocia con el movimiento del solvente y es consecuencia de gradiente de presión positiva transmembrana. El éxito de esta terapia depende del ultrafiltrado, las características de la membrana

y del soluto, y, en menor medida, del tamaño de la molécula de soluto<sup>37</sup>.

La hemofiltración puede eliminar mediadores inflamatorios teniendo en cuenta su peso molecular medio. Esto hace que, en teoría, sea un método efectivo en la sepsis; sin embargo, la tasa de producción de estos marcadores inflamatorios en la tormenta de citoquinas es muy acelerada, es decir muy superior a la tasa de producción de urea, y por tanto el efecto de la hemofiltración es insuficiente cuando se utilizan flujos de 1-2 L/hora. Por el contrario, la hemofiltración de alto volumen puede ser eficaz eliminando citoquinas proinflamatorias utilizando flujos de hasta 75-120 mL/kg/hora; para esto se necesita una membrana de alta permeabilidad con un área de superficie grande y coeficiente de tamizado cercano a 1<sup>37</sup>.

La hemofiltración de alto volumen ha sido sometida a ensayos clínicos en los que, a pesar de mostrar un posible beneficio en la estabilidad hemodinámica y la ausencia de efectos colaterales, no ha tenido un impacto significativo en la mortalidad<sup>38,39</sup>. Además, se han registrado posibles efectos no deseables como mayor depuración de antibióticos, trastornos hidroelectrolíticos y pérdida de macronutrientes<sup>37</sup>. De igual forma, es necesario realizar más investigaciones para tener conclusiones respecto a la rentabilidad y la seguridad de esta terapia<sup>38</sup>.

En resumen, expertos en purificación de sangre indican que la modalidad más usada en paciente con COVID-19 es la terapia de reemplazo renal continua, cuyo beneficio radica en el mantenimiento de la temperatura corporal, del equilibrio del volumen y de la estabilidad hemodinámica; en la mejora de la eficiencia del aclaramiento de toxinas de pequeño y mediano tamaño, y en la implementación de un soporte nutricional. El uso de esta modalidad implica tasa de flujo de efluente mínima entre 20 y 25 mL/kg/h cuando se realiza dilución posterior y de entre 25 y 30 mL/kg/h en casos de predilución.

Cuando se considera filtración de sangre de alto volumen, los expertos sugieren usar tasas de flujo >35 mL/kg/h, mientras que en ultrafiltración lenta la tasa de remoción de volumen considerada es de

entre 2 y 5 mL/min, dependiendo del estado hemodinámico y del volumen del paciente<sup>40,41</sup>.

### **Hemodiálisis convencional de alto flujo**

En esta modalidad los solutos se transportan a través de una membrana semipermeable, lo cual es mediado por un gradiente de concentración. La capacidad de aclaramiento la determina el peso molecular del soluto, el gradiente de concentración, la temperatura, el área de superficie de la membrana, su grosor y el tamaño de los poros; la producción de ultrafiltrado la controla una bomba de sangre, y las membranas de diálisis se clasifican según sus coeficientes de ultrafiltración en membranas de alto y bajo flujo<sup>37</sup>.

La tecnología de diálisis continua de alto flujo posee una membrana que depura sustancias entre 30 a 40 kD, lo que permite eliminar grandes cantidades de mediadores inflamatorios, incluyendo quimiocinas y citocinas de peso molecular medio, sin comprometer de forma significativa los niveles urea; esto demuestra un efecto potencial en la reducción de citoquinas en la sepsis<sup>42</sup>.

Las modalidades de diálisis continua también pueden usar membranas de corte, las cuales poseen un gran número de poros, permiten la eliminación de moléculas más grandes (30-60kD) y han demostrado beneficios potenciales como mejorar la función de las células inmunes y reducir los niveles de citoquinas y de dosis de vasopresores<sup>43</sup>. El problema de este método es la pérdida indiscriminada de albumina, aunque esto puede mermarse con el reemplazo de albúmina o mediante el uso de membranas en una modalidad difusa y no convectiva<sup>37</sup>.

### **Hemoabsorción**

En la técnica de hemoabsorción la sangre se pone en contacto directo con un agente adsorbente de un circuito extracorpóreo y dicha sustancia atrae a los solutos a partir de diferentes tipos de fuerza: interacciones hidrófobas, atracción iónica, uniones de hidrogeno e interacciones de Van der Waals. Su depuración depende del tamaño de los solutos y su capacidad de atravesar los poros depende de la membrana adsorbente<sup>37</sup>.

Las membranas adsorbentes como el metacrilato de polimetilo y la AN69ST se han utilizado para eliminar endotoxinas y citocinas y han mostrado buenos resultados clínicos<sup>44</sup>.

La polimixina B es un antibiótico polipeptídico catiónico con actividad contra bacterias gramnegativas y alta afinidad a la endotoxina, sin embargo su uso intravenoso se ha limitado por su nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Este antibiótico se ha fijado e inmovilizado en fibra de poliestireno en un cartucho de hemoperfusión con el fin de eliminar endotoxinas sin generar efectos adversos. Su mecanismo consiste en efectos pleiotrópicos (atrapamiento de células inflamatorias y aclaramiento de IL-6 y TNF- $\alpha$ )<sup>37</sup> y su evidencia sigue siendo contradictoria, pues aunque su efectividad ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos en los que se ha evidenciado mejoría clínica, hemodinámica y de los parámetros ventilatorios en pacientes con sepsis<sup>45-47</sup>, en el ensayo clínico más grande publicado de esta terapia (EUPHRATES<sup>48</sup>) el tratamiento de hemoperfusión de polimixina B más la terapia médica convencional no redujo la mortalidad a los 28 días en comparación con el tratamiento simulado más la terapia médica convencional.

La tecnología con el dispositivo denominado CytoSorb® (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA) es ideal para el manejo de los pacientes sépticos<sup>44</sup>. Este es un material biocompatible compuesto por polímeros porosos que logran la unión permanente con moléculas entre 5 y 60 kDa, tales como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y IL-10<sup>49</sup>. El adsorbente consiste en un cartucho de 300 mL precargado con una solución de cloruro de sodio isotónica estéril y altamente biocompatible y la superficie de adsorción activa es extremadamente grande (>45.000 m<sup>2</sup> por adsorbente)<sup>50</sup>. El volumen de sangre dentro del adsorbente es de aproximadamente 150 mL y el flujo sanguíneo recomendado es de al menos 150 mL/min<sup>51</sup>.

El uso de esta tecnología ha mostrado resultados prometedores en la mejoría de la supervivencia de los pacientes con choque séptico y tormenta de citoquinas a corto y a mediano plazo<sup>49,52,53</sup> y en la actualidad cuenta con aprobación de la Food and

Drog Adaministration para el manejo de pacientes con tormenta de citoquinas por sepsis y para el manejo de hiperbilirrubinemia y mioglobinaemia<sup>51</sup>.

El registro internacional de CytoSorb® en UCI es un estudio multicéntrico (130 centros en 22 países) que hasta ahora se encuentra reclutando pacientes. El objetivo primario es reducir la mortalidad hospitalaria en comparación con la mortalidad predicha calculada por el puntaje APACHE II y SAPS II; además como objetivos secundarios se pretende evaluar el grado de disfunción orgánica calculada por SOFA; la diferencia de niveles de IL-6, PCR, procalcitonina, mioglobina y hemoglobina libre posterior al tratamiento; el tiempo de estancia en UCI, y la duración de la ventilación mecánica, de la terapia de reemplazo renal y del requerimiento de vasopresores (en días). Se han publicado algunos estudios preliminares en los que, aunque no hubo disminución significativa de las puntuaciones SOFA

después del tratamiento, los niveles de IL-6 sí se redujeron notablemente después del tratamiento (mediana 5000 pg/mL antes y 289 pg/mL después del tratamiento) (Tabla 1), lo que denota un gran aclaramiento bioquímico de los marcadores de inflamación sistémica<sup>54</sup>.

Los estudios de CytoSorb® no se limitan a los pacientes sépticos, también se ha encontrado evidencia contradictoria sobre el uso de esta tecnología en pacientes perioperatorios de cirugía cardiovascular para el manejo de la tormenta de citoquinas inducida por el circuito de circulación extracorpórea: hay reportes de pacientes que tuvieron una depuración exitosa de citoquinas proinflamatorias (IL-6) y reducción de dosis de vasopresores, disminuyendo así la duración del choque<sup>55</sup>; sin embargo, en los ensayos clínicos piloto no se encontró mayor beneficio en la depuración de citoquinas ni en la reducción de la mortalidad<sup>56</sup>, por

**Tabla 1.** Resultados preliminares del registro internacional de CytoSorb®.

Parámetro	Sepsis/choque séptico		Prequirúrgico de Cirugía cardiovascular		Posquirúrgico de Cirugía cardiovascular		Otras indicaciones	
	N (135)		N (8)		N (17)		N (38)	
Puntaje SOFA								
T1	17.3 ± 3.99 [6–24]	113	10.43 ± 5.47 [6–21]	7	16.88 ± 2.13 [12–21]	16	15.39 ± 4.74 [3–23]	31
T2	17.15 ± 4.75 [3–24]	82	12.71 ± 3.4 [9–19]	7	17.4 ± 1.99 [13–20]	15	14.94 ± 5.5 [4–23]	31
PCR (mg/dL)								
T1	166 ± 140 [2–611]	121	72 ± 56 [8–180]	8	70 ± 129 [7–521]	16	136 ± 123 [3–495]	29
T2	161 ± 124 [2–626]	86	142 ± 94 [43–332]	7	115 ± 74 [23–290]	15	135 ± 96 [12–368]	28
Procalcitonina (ng/mL)								
T1	40.2 ± 69.3 [0–433]	124	0.1 ± 0.1 [0.0–0.2]	4	24.0 ± 17.1 [1.2–47.3]	12	24.7 ± 40.7 [0.1–179]	22
T2	25.1 ± 55.2 [0.4–443]	88	8.6 ± 16.0 [0.2–44.6]	7	22.1 ± 22.4 [1.7–67.3]	11	9.3 ± 15.5 [0.2–65]	22
IL-6 (pg/mL)								
T1	5000 [20–>107]	69	45	1	651 [88–5000]	14	531 [85–122,500]	16
T2	289 [0–5000]	51	124 [41–2232]	7	56 [26–206]	12	97 [0.1–6263]	14
Estancia en unidad de cuidados intensivos (días)								
T1	34.9 ± 32.3 [2–165]	49	6.2 ± 2.9 [3–11]	6	13.9 ± 4.2 [7–21]	11	30.2 ± 24 [4–116]	26
T2	88 (65.2%)	135	1 (12.5%)	8	5 (29.4%)	17	12 (31.6%)	38
T1: Valor máximo 24 horas antes de tratamiento con CytoSorb; T2: Valor máximo 24 horas después de tratamiento con CytoSorb								

T1: Valor máximo 24 horas antes de tratamiento con CytoSorb; T2: Valor máximo 24 horas después de tratamiento con CytoSorb

Fuente: elaboración con base en Friesecke *et al.*<sup>54</sup>

tanto, hacen falta más estudios clínicos para poder recomendar el uso rutinario de CytoSorb® en pacientes perioperatorios de cirugía cardiovascular.

Las indicaciones clínicas y de laboratorio propuestas para el uso de la tecnología Cytosorb® incluyen respuesta inflamatoria sistémica activa, choque refractario (requerimiento de noradrenalina  $>3$  mcg/kg/min, doble soporte vasopresor o necesidad de iniciar inotrópicos), niveles de IL-6  $>300$ - $500$  pg/mL, acidosis metabólica con PH  $<7,20$ , pobre aclaramiento del lactato sérico, rhabdomiólisis con niveles de mioglobina  $>10.000$  U/L y marcada hiperbilirrubinemia ( $>200$   $\mu$ mol/L)<sup>50</sup>.

En pacientes con tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 la tecnología CytoSorb® se postula como una herramienta prometedora y eficaz teniendo en cuenta los resultados en los pacientes sépticos y de otros escenarios con respuesta inflamatoria sistémica, pero aún están pendientes los resultados de sus dos estudios piloto: CYCOV y CYTOCOV-19, los cuales se encuentran reclutando pacientes.

Por su parte, la membrana oXiris® es una tecnología desarrollada para mejorar las propiedades de adsorción de la membrana AN69ST que está hecha de 3 capas diferentes, lo que la provee de las siguientes propiedades: soporte renal, eliminación de citoquinas, eliminación de endotoxinas y tratamiento anticoagulante local<sup>57</sup>. El uso del hemofiltro oXiris® resulta en una mayor supervivencia observada en comparación con la probabilidad predicha por un puntaje de severidad (SAPS II) para los pacientes con choque séptico, lo que mejora la estabilidad hemodinámica y el nivel de lactatemia, principalmente en pacientes con sepsis abdominal y secundaria a bacilos gramnegativos<sup>58</sup>.

### *Terapia plasmática*

Dentro de este concepto se incluyen dos terapias: plasmaféresis y recambio plasmático. En la primera se extrae la sangre del paciente y se separan las partes formes del plasma, el cual se deja fluir a lo largo de columnas con materiales adsorbentes para eliminar solutos específicos y es introducido nuevamente en el paciente; la plasmaféresis parece ser útil en el

tratamiento de la COVID-19 debido a la afinidad entre la envoltura viral y las lectinas, sin embargo esta modalidad requiere mayor investigación<sup>19</sup>. En la segunda también se separan las partes formes del plasma, pero a diferencia de la plasmaféresis, en este se reemplaza el plasma del paciente por plasma de donante o por albúmina<sup>37</sup>.

Históricamente la terapia plasmática ha sido el tratamiento estándar de algunas enfermedades inmunológicas y ha tenido como objetivos depurar anticuerpos circulantes, eliminar citoquinas proinflamatorias, estabilizar membranas endoteliales y restablecer estados hipercoagulables<sup>59,60</sup>. En el caso de los pacientes sépticos se han publicado ensayos clínicos y metaanálisis que evidencian una posible reducción en la mortalidad, sin embargo hace falta más evidencia para recomendar esta estrategia como tratamiento de rutina en este tipo de pacientes.

Para pacientes con COVID-19, algunos expertos sugieren dosis de recambio plasmático entre 1,5 y 2 veces el volumen plasmático del paciente con duraciones de entre 2 y 4 horas, y uso de tasas de flujo sanguíneo al inicio de entre 50 y 80 mL/min que van aumentando gradualmente hasta llegar a 100 o 150 mL/min<sup>44</sup>. Y aunque hasta el momento no hay ensayos clínicos de plasmaféresis o recambio plasmático en pacientes con COVID-19, su uso es prometedor, por lo que es necesario diseñar estudios que permitan indagar más a fondo la utilidad de esta terapia en este grupo de pacientes<sup>61</sup>. En la [Tabla 2](#) se listan los distintos tipos de terapias de purificación sanguíneas, así como sus principios y parámetros y algunas anotaciones puntuales de cada uno.

## **Conclusiones**

Teniendo en cuenta que el eje fisiopatológico central de la disfunción multiorgánica en COVID-19 es la tormenta de citoquinas, la cual es muy similar a la presentada en otro tipo de condiciones como la sepsis de origen bacteriano, las terapias de purificación sanguínea (que incluyen técnicas difusivas, convectivas y de hemoadsorción, y terapia plasmática) pueden ser herramientas de tratamiento muy

**Tabla 2.** Terapias de purificación sanguíneas.

Tecnología	Principio	Balace de fluidos	Parámetros	Comentarios
Hemofiltración veno-venosa continua	Convección	Ultrafiltrado reemplazado por solución de reemplazo	$Q_B$ : 50-200 mL/min	Necesita un alto $Q_{uf}$ para lograr reducción significativa de citoquinas
Diálisis continua de alto flujo	Difusión y convección	No requiere reemplazo	$Q_{UF}$ : 20-35 mL/min K: 12-36 L/24 hr $Q_B$ : 50-200 mL/min	Existen pocos datos en sepsis
Hemoadsorción	Filtración de plasma (convección) y hemo adsorción	Mantenido	$Q_B$ : 50-200 mL/min	Requiere separación plasmática
Recambios plasmáticos	Filtrado y recambio plasmático	Remplazo con plasma del donante	$P_F$ : 20-30 mL/min $Q_B$ : 100-180 mL/min $P_F$ : 39-82 mL/min	Evidencia en Sepsis, enfermedades hematológicas y otras enfermedades humores y autoinmunes.

K: aclaramiento de urea;  $Q_B$ : flujo sanguíneo;  $Q_D$ : flujo de diálisis;  $Q_{UF}$ : flujo de ultrafiltrado;  $P_F$ : flujo de plasma filtrado.  
Fuente: elaboración con base en Ronco *et al.*<sup>37</sup>.

prometedoras en este tipo de pacientes, pues existe una gran evidencia científica que valida el manejo de la tormenta de citoquinas en otros escenarios. Por tanto, es necesario realizar ensayos clínicos de las terapias de purificación sanguínea en pacientes con COVID-19 para evaluar su efectividad y seguridad.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflictos de interés y financiación

Ninguno declarado por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Contribución de los autores

Rodrigo Daza Arnedo, Jorge Rico Fontalvo, Emilio Rey Vela, Nehomar Pájaro, Gustavo Aroca Martínez, Redacción.

Luis Gabriel Salgado, Katherin Portela Buelvas, Maria Monterrosa Robles y Christian Pérez Calvo, gráficas y tablas.

## Referencias

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
2. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):E428-36. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X).
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. Geneva: WHO; 2020.
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud). Colombia confirma su primer caso de COVID-19. Boletín de Prensa No. 050 de 2020. Bogotá D.C.: MinSalud; 2020 [citado Jul 12 2020 Jul]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-su-primer-caso-de-COVID-19.aspx>.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Geneva: WHO; 2020.
6. Colombia. Ministerio de Salud y Protección social (Minsalud). Coronarivirus (COVID-19). Bogotá D.C.: Minsalud; 2020 [citado Jul 12 2020 Jul]. Disponible en: <https://d2jsqrio60m94k.cloudfront.net/>.
7. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
8. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
10. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
11. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
12. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
13. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
15. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007-23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>.
16. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959-70. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1-11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
18. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568-76. <https://doi.org/10.1002/art.22018>.
19. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purif.* 2019;47(Suppl 3):1-7. <https://doi.org/10.1159/000499510>.
20. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

21. Antonini V. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients. European Society of Intensive Care Medicine; 2020.
22. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):P738-42. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0).
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
24. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935-9. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>.
25. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
26. González C, Yama E, Yomayusa N, Vargas J, Rico J, Ariza A, et al. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Colomb Nefrol* 2020;7(Supl 2). <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Suplemento.473>.
27. Molina-Andújar A, Blasco M, Poch E. Papel de la diálisis sostenida de baja eficiencia en las unidades de cuidados intensivos. *Nefrología.* 2019;39(1):98-9. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.06.002>.
28. Aggarwal S, García-Tellez N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(2):91-6. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0046>.
29. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
30. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>.
31. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int.* 1995;48(5):1563-70. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.448>.
32. 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. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea>.
33. Berhés M, Fábíán Á, László I, Végh T, Molnár C, Fülesdi B, et al. [Organ Replacement Therapy and Life-Supporting Treatment Modalities in Critically Ill COVID-19 Patients]. *Orv Hetil.* 2020;161(17):704-9. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31813>.
34. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>.
35. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, et al. Interpreting the Mechanisms of Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis: The Peak Concentration Hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27(9):792-801. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>.
36. Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, Dileo MV, Bishop JV, Zhou FH, et al. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis. *Kidney Int.* 2012;81(4):363-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.320>.
37. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z. *Critical care nephrology.* Elsevier; 2019 [citado May 31 2020]. Disponible en: <http://ezproxy.usherbrooke.ca/login?url=https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20150004129>.
38. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2017;31(1):CD008075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008075.pub3>.
39. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1535-46. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>.
40. Chinese Medical Association. Expert consensus on the Application of Special Blood purification Technology in severe COVID-19 pneumonia. 2020 [citado 2020 Jul 12]. Disponible en: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/English-version-Expert-consensus-on-the-Application-of-Special-Blood-purification-Technology-in-severe-COVID-19-pneumonia.pdf>.

41. Yang XH, SunRH, Zhao MY, Chen EZ, Liu J, Wang HL, et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;6(2):106-114. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.04.002>.
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>.
43. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, et al. Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):296-304. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.003>.
44. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, et al. Newly Designed CRRT Membranes for Sepsis and SIRS—A Pragmatic Approach for Bedside Intensivists Summarizing the More Recent Advances: A Systematic Structured Review. *ASAIO J.* 2013;59(2):99-106. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>.
45. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445-52. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>.
46. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(2):R47. <https://doi.org/10.1186/cc5780>.
47. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi GM, Pacitti A, Lanfranco G, et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1638-45. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>.
48. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>.
49. Rathkamp M, Tomicic V, Cornejo J, Cruz P. Adsorción extracorpórea de citoquinas en el tratamiento del shock séptico refractario. Casos clínicos. *Rev. Méd. Chile.* 2018;146(6):796-801. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000600796>.
50. Napp LC, Ziegeler S, Kindgen-Milles D. Rationale of Hemoadsorption during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Blood Purif.* 2019;48(3):203-14. <https://doi.org/10.1159/000500015>.
51. Cytosorbents Inc.: Instructions for use, Document Number 17-0071-14.
52. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019;9(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0530-y>.
53. Mehta Y, Mehta C, Kumar A, George JV, Gupta A, Nanda S, et al. Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med.* 2020;9(1):1-12. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v9.i1.1>.
54. Friessecke S, Träger K, Schitteck GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, et al. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients: Study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfallmed.* 2019;114(8):699-707. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>.
55. Singh A, Mehta Y, Trehan N. Bilirubin Removal Using CytoSorb Filter in a Cardiac Surgical Patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(3):881-3. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.213>.
56. Poli EC, Alberio L, Bauer-Doerries A, Marcucci C, Roumy A, Kirsch M, et al. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2019;23(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2399-4>.
57. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif.* 2019;47(Suppl 3):1-14. <https://doi.org/10.1159/000499520>.
58. 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. <https://doi.org/10.1159/000507039>.
59. Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: Thrombocytopenia-associated multiple organ failure - a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care.* 2006;10(6):235. <https://doi.org/10.1186/cc5064>.
60. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2019;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>.
61. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.