

**Versión en línea 2500-5006****Revista Colombiana de Nefrología****Publicación anticipada en línea**

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Mercado-Ferrer C, Rey-Vela E, Rico-Fontalvo J, DazaArnedo R, Pájaro-Galvis N, González G. Hemoperfusión con dispositivo Cytosorb en paciente con COVID-19 severo, a propósito de un caso. Rev. Colomb. Nefrol. 2021;8(1):e515.

Recibido: 08.09.20

Aceptado: 21.10.20

Publicado en línea: 12.11.20

## Caso clínico

### Hemoperfusión con dispositivo Cytosorb en paciente con COVID-19 severo, a propósito de un caso

### Hemoperfusion with the Cytosorb device in a patient with severe COVID-19, a case presentation

Cesar Mercado-Ferrer<sup>1</sup>; Emilio Rey-Vela<sup>2</sup>; Jorge Rico-Fontalvo<sup>3</sup>; Rodrigo Daza-Arnedo<sup>4</sup>; Nehomar Pájaro-Galvis<sup>5</sup>; Greisy González<sup>6</sup>; Jaime Gómez-Ayala<sup>7</sup>; Víctor Leal-Martínez<sup>8</sup>; Emilio Abuabara-Franco<sup>9</sup>; Alonso Pomares-Lara<sup>10</sup>; Christian Pérez-Calvo<sup>11</sup>; María Raad-Sarabia<sup>12</sup>

1. Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3797-3813>.
2. Anestesiólogo Cardiovascular, Intensivista, Hospital Universitario La Samaritana, Bogotá, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9181-6587>.
3. Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología. Bogotá, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2852-1241>
4. Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6295-4972>
5. Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6682-1918>.
6. Nefróloga, Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6316-6169>.
7. Internista, Fundación Clínica, Foscal Internacional, Bucaramanga, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1103-9598>.
8. Internista, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-1228-148X>.

9. Internista, Clínica Concepción, Sincelejo, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5098-6574>.
10. Internista, Clínica San José de Torices, Cartagena, Colombia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2473-3543>
11. Residente de segundo año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-7024>.
12. Médico, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena de Indias, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6289-2062>.

**Autor de correspondencia:** Nehomar Pajaro Galvis; [Email: neho94@hotmail.com](mailto:neho94@hotmail.com).

## Resumen

**Introducción:** El COVID 19 es una enfermedad infecciosa ocasionada por el RNA virus SARS-COV 2, la cual posee una presentación clínica muy heterogénea, que va desde personas asintomáticas hasta pacientes críticamente enfermos, con tormenta de citoquinas, distrés respiratorio agudo, disfunción de órganos y muerte. Las terapias actuales van encaminadas a reducir el impacto de la cascada inflamatoria, dentro de las que encontramos las tecnologías de Hemoadsorción como la membrana Cytosorb. **Metodología:** a continuación, prestamos el caso de un paciente en la cuarta década de la vida, que consultó con COVID 19 severo, que mostró una evidente mejoría clínica y bioquímica posterior al uso del dispositivo Cytosorb. Siendo el único paciente documentado en Colombia, al que se le haya utilizado este dispositivo en conjunto con una terapia de reemplazo renal intermitente prolongada, con desenlaces clínicos favorables. **Conclusiones:** Las terapias de Hemoadsorción, y dentro de estas la tecnología Cytosorb, parecen ser estrategias de tratamiento promisorias en el manejo de los pacientes con COVID 19 severo y tormenta de citoquinas. Este tratamiento debe hacerse de manera

temprana, idealmente en las primeras 24 horas de establecida la injuria, basado en unos criterios clínicos y de laboratorio. Hay que tener en cuenta que el momento del inicio de la terapia es clave, puesto que posterior a las 48 horas la probabilidad de éxito disminuye. Aquí presentamos el caso de un paciente con COVID severo, manejado con terapia Cytosorb, que mostró una clara mejoría clínica y bioquímica. Esto dado por evitar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, destete de soporte vasopresor y disminución de los marcadores inflamatorios. No obstante, hacen falta más ensayos clínicos que nos permitan evaluar la efectividad de las terapias de Hemoadsorción en este tipo de pacientes.

**Palabras Clave** Acute Kidney Injury; COVID-19; Hemoperfusion (MeSH).

### **Abstract**

**Introduction:** COVID 19 is an infectious disease caused by the RNA virus SARSCOV 2, which has a very heterogeneous clinical presentation, ranging from asymptomatic people to critically ill patients, with cytokine storm, acute respiratory distress, organ dysfunction and death. Current therapies are aimed at reducing the impact of the inflammatory cascade, among which we find Hemoadsorption technologies such as the Cytosorb membrane. **Methodology:** next, we lend the case of a patient in the fourth decade of life, who consulted with severe COVID 19, which showed an evident clinical and biochemical improvement after using the Cytosorb device. Being the only documented patient in Colombia, who has been used this device in conjunction with prolonged intermittent renal replacement therapy, with favorable clinical outcomes. **Conclusions:** Hemoadsorption therapies, and within these the Cytosorb technology, seem to be promising treatment strategies in the management of patients with severe COVID 19 and cytokine storm. This treatment should be done early, ideally in the first 24 hours after the injury is

established, based on clinical and laboratory criteria. It must be taken into account that the moment of initiation of therapy is key, since after 48 hours the probability of success decreases. Here we present the case of a patient with severe COVID, managed with Cytosorb therapy, which showed a clear clinical and biochemical improvement. This is due to avoiding the need for invasive mechanical ventilation, weaning from vasopressor support, and a decrease in inflammatory markers. However, more clinical trials are needed to allow us to evaluate the effectiveness of Hemoadsorption therapies in this type of patient.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; COVID-19; Hemoperfusion (MeSH).

### Descripción del caso

Se trata de un paciente masculino de 31 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia, con cuadro clínico de varios días de evolución, caracterizado por sensación de fiebre no cuantificada, asociado a odinofagia. Por lo anterior, se realiza ambulatoriamente prueba RT-PCR, que resulta positiva para infección por SARSCOV 2. Debido a la persistencia de fiebre a pesar de la administración de acetaminofén decide consultar al servicio de urgencias el día 28 de agosto de 2020. Ingresar taquicárdico y con buena dinámica ventilatoria (Signos vitales: FC: 120 latidos por minuto, FR: 20 respiraciones por minuto, TA: 122/78mmHg, T: 37,8°C, SatO<sub>2</sub>: 95%), estable hemodinámicamente y sin deterioro del sensorio.

Realizan pruebas de laboratorio de ingreso a urgencias (**Tabla 1**), encontrando leucocitosis, sin neutrofilia, con elevación de niveles de creatinina (no se contaba con valor previo a este), marcada elevación de reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva) e hipopotasemia moderada, resto de analítica sanguínea sin alteraciones.

Hb	13,6gr/dL
Hcto	38%
Leucocitos	14370/mm <sup>3</sup>
Neutrofilos	55%
Linfocitos	33%
Monocitos	11%
Eosinófilos	3%
Plaquetas	181000/mm <sup>3</sup>
TP	16.5 Seg
TPT	36.1 seg
INR	1.23
Creatinina	1,46mg/dL
BUN	23.2mg/dL
Na	133mEq/L
K	2.89mEq(L
PCR	112 mg/L
LDH	231Ui/L
Bilirrubinas totales	1,2mg/dL
Bilirrubin a directa	0,3mg/dL

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio de ingreso al servicio de urgencias. Hb: Hemoglobina; HCTO: Hematocrito; TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; INR: International normalized ratio; BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo; Na: Sodio; K: Potasio; PCR: Proteína C Reactiva; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Fue valorado por el servicio de Medicina Interna de la institución, quienes consideran hospitalizar e iniciar tratamiento específico con Ivermectina.

Posteriormente, el día 30 de agosto de 2020, deteriora la oxigenación, con SatO<sub>2</sub> persistentemente menor a 92% a pesar de oxigenoterapia con Venturi con FiO<sub>2</sub> de 0.5, con resultado de gases arteriales que mostraban una acidosis mixta e hipoxemia moderada (pH 7.35; PCO<sub>2</sub>: 64mmHg; PO<sub>2</sub>: 75mmHg; HCO<sub>3</sub>: 16mmol/L; BE: -5; PaFiO<sub>2</sub>: 226); debido a esto, ordenan inicio de terapia con corticoides (dexametasona a dosis de 6mg/día), traslado a Unidad de cuidados Intensivos por alto riesgo de presentar insuficiencia respiratoria e indican ventilación espontánea en posición prono. El paciente no requirió ventilación mecánica invasiva.

Después de 2 días de ingreso a unidad de cuidados intensivos empeora su situación clínica, mostrando mayor elevación de azoados con respecto al ingreso (BUN: 47.6mg/dL; Creatinina: 2.11mg7dL), niveles muy elevados de Dímero D (2960ng/ml) y con inestabilidad hemodinámica que requirió inicio de vasopresores (Norepinefrina). Fue valorado por servicio de Nefrología, considerando que ante la relación BUN/Creatinina en patrón prerrenal (>20), ameritaba optimización de los líquidos endovenosos.

Debido a la pobre respuesta a la terapia indicada, la persistente elevación de marcadores inflamatorios (Dímero D: 7050ng/ml, Ferritina 2200 ng/ml,) y a la gasometría arterial con empeoramiento del estado acidobase y de la oxigenación (pH 7.31; PCO<sub>2</sub>: 69mmHg; PO<sub>2</sub>: 71mmHg; HCO<sub>3</sub>: 14mmol/L; PaFiO<sub>2</sub>: 120; Lactato: 3.2 mmol/L) se decide implante de catéter femoral para inicio de hemoperfusión con dispositivo Cytosorb y terapia de reemplazo renal intermitente prolongada con tecnología Genius90, con los siguientes parámetros: 10 horas, flujo de bomba de 140ml/min, se utilizó heparina a dosis de 70 U/kg en bolo e infusión de 10 - 15 U/kg/hora, con filtro de diálisis FX60 y concentrado 32/90.

Posterior al inicio de la terapia con Cytosorb se mostró una marcada mejoría clínica y bioquímica. A las 4 horas pudo retirarse el vasopresor. En la gasometría arterial control se evidenció equilibrio acidobase con normalización de los índices de oxigenación (pH 7.48; PCO<sub>2</sub>: 34.2mmHg; PO<sub>2</sub>: 107mmHg; HCO<sub>3</sub>: 25mmol/L; PaFiO<sub>2</sub>: 335). El dímero D descendió en más de un 70% (1899ng/ml), al igual que la Ferritina (140ng/ml), también la PCR descendió a 96 mg/L (previa de 112 mg/L),

el lactato a 1.6 mmol/L (previo de 3.2 mmol/L), los azoados descendieron (Creatinina: 1.31mg/dL, BUN: 17,8mg/dL) y otros marcadores como la LDH permanecieron en límites normales (248Ui/L). En la **Tabla 2** se resumen los cambios en la analítica sanguínea, contrastando antes y después de la terapia con Cytosorb. Con la Hemoadsorción con Cytosorb se evitó la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI). Se aclara que el paciente solo requirió una sesión de Hemoadsorción más terapia de reemplazo renal.

Actualmente el paciente se encuentra con evolución clínica satisfactoria, con disminución de necesidad de oxígeno suplementario, sin soporte vasopresor, estable hemodinámicamente, con diuresis preservada y sin requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Prueba de laboratorio	Antes de Cytosorb	Después de Cytosorb
pH	7.32	7.48
PCO2	69mmHg	34.2mmHg
PO2	71mmHg	107mmHg
HCO3	14mmol/L	25mmol/L
PaFiO2	120	335
Ferritina	2200 ng/ml	140ng/ml
LDH	231Ui/L	248Ui/L
BUN	47.6mg/dL	18.8mg/dL
Creatinina	2.11mg/dL	1.31mg/dL
Dímero D	7050ng/ml	1899ng/ml
Lactato	3.2 mmol/L	1.6 mmol/L
PCR	112 mg/L	96 mg/L

**Tabla 2.** cambios en la analítica sanguínea, contrastando antes y después de la terapia con Cytosorb.



## Discusión

Las terapias de purificación sanguínea extracorpórea son técnicas usadas para el tratamiento de pacientes críticamente enfermos, cuyo fundamento técnico se basa en la eliminación de solutos de la sangre mediante su paso por una membrana que permite la conservación de la parte acuosa (1,2). Con su uso, se disminuyen las concentraciones de citoquinas proinflamatorias circulantes, que son el eje fisiopatológico de las enfermedades con una respuesta inmune desregulada como se observa en el choque séptico de origen bacteriano, y en la actualidad, la enfermedad por COVID-19 (3).

La tormenta de citoquinas es la responsable de la disfunción orgánica múltiple, el estado procoagulante y la muerte ocasionada por COVID-19 (4,5). Con la entrada del virus a la célula, se liberan diversas proteínas que funcionan como antígenos virales, ocasionando activación de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, incluyendo a los linfocitos T y B citotóxicos, con la consecuente producción de citoquinas proinflamatorias tipo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y IL-10 (6).

Las técnicas de purificación sanguínea más conocidas son la hemofiltración de amplio volumen y terapia convectiva, hemodiálisis convencional de alto flujo, terapia de recambio plasmático (plasmaféresis y plasma recambio plasmático) y la Hemoadsorción; esta última demostrando una gran utilidad en pacientes en unidad de cuidados intensivos en contexto de sepsis y falla multiorgánica (7).

La técnica de Hemoadsorción se basa en el contacto directo de la sangre con un agente adsorbente, que se encuentra en un circuito extracorpóreo, el cual atrae los solutos por medio de diferentes fuerzas (interacciones hidrófobas, atracción iónica, uniones de hidrogeno, e interacciones de Van der Waals) que permite eliminar de forma permanente e irreversible del torrente sanguíneo las citoquinas y los mediadores inflamatorios reduciendo de forma eficaz las concentraciones séricas de estos compuestos (1).

Existen varios tipos de membranas a hemoadsorbentes en el mercado, que incluyen las que adsorben hemotoxinas: a partir de Polimixina B (Toraymyxin®), las que usan poliarginina (Alteco®), y las de albumina (Matisse®) (7). Otro tipo de membrana combinan la adsorción no específica de citoquinas y otros mediadores inflamatorios con la hemofiltración, sin embargo, no permite la adsorción de endotoxina. Algunos filtros de hemoadsorción que se encuentran en estudio son los que incluyen membranas de polimetilmetacrilato (PMMA), membranas con tratamiento superficial AN69 (AN69ST) y membranas AN69ST modificadas (oXiris®) (8).

Dentro de los dispositivos novedosos que se han investigado como tecnología hemoadsorbente, destaca la tecnología CytoSorb®, una membrana de hemoadsorción desarrollado como una técnica de purificación sanguínea extracorpórea avalado comercialmente en situaciones con un alto nivel circulante de citoquinas proinflamatorias (7). En Colombia, se ha utilizado para el manejo de pacientes con COVID-19 grave, sin embargo, nuestro paciente es al primero que se le utiliza en combinación con terapias intermitentes prolongadas.

El CytoSorb® es un dispositivo hemoadsorbente desarrollado recientemente como terapia de purificación sanguínea extracorpórea y que permite la reducción del nivel sérico de citoquinas proinflamatorias en estados inflamatorios generalizados a un nivel dentro de la normalidad, obteniendo como resultado la estabilización hemodinámica y metabólica (9). El adsorbente se basa en un cartucho de 300 mL cargado con una solución de cloruro de sodio isotónica estéril y altamente biocompatible, con una superficie de adsorción amplia de aproximadamente 45 000 m<sup>2</sup> por adsorbente, con un volumen de sangre cercano a los 150 ml, permitiendo una unión eficaz e irreversible de las moléculas con las perlas adsorbentes y las elimina de manera definitiva del torrente sanguíneo (1,10)

Las indicaciones para inicio de tratamiento con tecnología Cytosorb incluyen estados de respuesta inflamatoria sistémica y tormenta de citoquinas, intoxicaciones, síndrome de distrés respiratorio agudo, choque séptico con pobre respuesta al tratamiento, falla hepática, acidosis metabólica severa y estados postparada cardíaca (1), como resumen en la **Tabla 3**. Nuestro paciente contaba

con claras indicaciones para inicio de la terapia de hemoadsorción con dispositivo Cytosorb, teniendo en cuenta el estado de choque, acidosis metabólica y tormenta de citoquinas ocasionada por la infección por COVID 19. Además del claro aumento de los índices de oxigenación con el uso de la Hemoadsorción, logrando mejorar una PaFiO<sub>2</sub> de ingreso menor a 200, hasta más de 300 a las pocas horas de haber realizado la terapia y de esta manera evitando la necesidad de VMI. También es importante resaltar que a las 4 horas de haber iniciado la terapia se logró suspender el vasopresor y los parámetros bioquímicos inflamatorios mostraron una importante reducción en sus valores.

Indicaciones potenciales de Cytosorb®
<p>Sepsis/Choque séptico con los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasopresores a altas dosis para mantener perfusión de órganos</li> <li>• Necesidad de soporte inotrópico</li> <li>• IL-6 mayor a 500 pg/ml</li> <li>• Acidosis metabólica con pH menor de 7.2</li> <li>• Pobre depuración de lactato</li> <li>• SDRA</li> </ul>
<p>Otras indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de lisis tumoral</li> <li>• Endocarditis</li> <li>• Pancreatitis severa</li> <li>• Rabdomiólisis</li> <li>• Quemadura extensa</li> <li>• Politrauma</li> <li>• Intoxicaciones (rivaroxabán, ticalgrelor, digitálicos)</li> <li>• Picaduras por iminopteros</li> <li>• Mordedura de serpiente</li> <li>• Fascitis necrotizante</li> <li>• Falla hepática</li> <li>• Síndrome post parada cardíaca</li> </ul>

**Tabla 3. Indicaciones para inicio de dispositivo Cytosorb.**

## Conclusiones

Las terapias de Hemoadsorción, y dentro de estas la tecnología Cytosorb, parecen ser estrategias de tratamiento promisorias en el manejo de los pacientes con COVID 19 severo y tormenta de citoquinas. Este tratamiento debe hacerse de manera

temprana, idealmente en las primeras 24 horas de establecida la injuria, basado en unos criterios clínicos y de laboratorio. Hay que tener en cuenta que el momento del inicio de la terapia es clave, puesto que posterior a las 48 horas la probabilidad de éxito disminuye. Aquí presentamos el caso de un paciente con COVID severo, manejado con terapia Cytosorb, que mostró una clara mejoría clínica y bioquímica. Esto dado por evitar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, destete de soporte vasopresor y disminución de los marcadores inflamatorios. No obstante, hacen falta más ensayos clínicos que nos permitan evaluar la efectividad de las terapias de Hemoadsorción en este tipo de pacientes.

**Financiación:** Ninguna declarada por los autores.

**Conflictos de interés:** Ninguno declarado por los autores.

**Agradecimientos:** Ninguno declarado por los autores.

**Contribuciones:**

1. Cesar Mercado-Ferrer; Emilio Rey-Vela; Jorge Rico-Fontalvo; Rodrigo Daza-Arnedo; Nehomar Pájaro-Galvis; Greisy González; Jaime Gómez-Ayala: Caso clínico.
2. Víctor Leal-Martínez; Emilio Abuabara-Franco; Alonso Pomares-Lara; Christian Pérez-Calvo; María Raad-Sarabia: Tablas y discusión.

**Referencias**

1. Daza Arnedo R, Aroca Martínez G, Rico Fontalvo JE, Rey Vela E, Pájaro Galvis NE, Salgado Montiel LG, et al. Terapias de purificación sanguínea en COVID-19. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 16 de julio de 2020 [citado 9 de agosto de 2020];7(1):33-4. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/476>.
2. Gonzalez 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 [Internet]. 16 de julio de 2020 [citado 7 de septiembre de 2020];7(1):11-2. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/473>
3. Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. Blood Purif [Internet]. 2018 [citado 7 de septiembre de 2020];46(4):337-49. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/492379>
4. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol [Internet]. julio de 2020 [citado 7 de septiembre de 2020];39(7):2085-94. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05190-5>
5. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. Published online 2020.
6. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol. Published online 2020.

7. Napp LC, Ziegeler S, Kindgen-Milles D. Rationale of Hemoadsorption during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Blood Purif* [Internet]. 2019 [citado 7 de septiembre de 2020];48(3):203-14. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/500015>
8. Hattori N, Oda S. Cytokine-adsorbing hemofilter: Old but new modality for septic acute kidney injury. *Ren Replace Ther*. Published online 2016. doi:10.1186/s41100-016-0051-1.
9. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care*. Published online 2017. doi:10.1186/s13054-017-1662-9.
10. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One*. Published online 2018. doi:10.1371/journal.pone.0191676.