

Empleo exitoso de la membrana de oxigenación extracorpórea en pacientes con disfunción ventricular por sepsis

Norma Elizabeth Carrillo Molina,* Carlos Rubio Madrigal,**
Francisco Javier González Moreno,*** Juvenal Franco Granillo****

RESUMEN

El Tercer Consenso Internacional define a la sepsis como disfunción orgánica que compromete la vida ante la respuesta anormal del hospedero a una infección que causa disfunción orgánica, discapacidad e, incluso, la muerte. La mortalidad en la sepsis se estima en 10%, mientras que en los pacientes con choque séptico generalmente excede el 40% debido al papel del daño circulatorio en la función de múltiples órganos. La disfunción cardíaca en la sepsis se manifiesta de diferentes maneras, incluyendo falla ventricular derecha y/o izquierda durante la sístole o diástole, gasto cardíaco y entrega de oxígeno inadecuados o lesión primaria de las células miocárdicas. En la miocardiopatía inducida por sepsis, tanto la función como la estructura del miocardio están dañadas por citocinas inflamatorias y disfunción mitocondrial; ésta posee tres características: dilatación del ventrículo izquierdo, depresión de la fracción de eyección y recuperación de siete a 10 días. La membrana de oxigenación extracorpórea es un circuito modificado de la derivación cardiopulmonar que provee soporte para estados patológicos reversibles pulmonares o cardíacos. El rol de esta terapia de soporte en los pacientes adultos con choque séptico no está claro. Un estudio reciente mostró resultados prometedores a largo plazo y sugirió que puede ser una opción valiosa en pacientes adultos con disfunción cardíaca refractaria durante el choque séptico grave.

Palabras clave: Sepsis, miocardiopatía por sepsis, membrana de oxigenación extracorpórea.

Nivel de evidencia: IV

Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with ventricular dysfunction due to sepsis

ABSTRACT

The Third International Consensus defined sepsis as an organic dysfunction that compromises life, caused by a dysregulated response of the host to an infection. This inappropriate host response consecutively causes organ dysfunction, disability and death. In sepsis, mortality is estimated at 10%, whereas in patients with septic shock, mortality generally exceeds 40%. Given the central role of circulatory impairment in disrupting the function of multiple organs, understanding cardiac dysfunction in sepsis is critical. Cardiac dysfunction in sepsis can manifest itself in multiple different ways, including left and/or right ventricular failure during systole or diastole, inadequate cardiac output and oxygen delivery, or primary myocardial cellular injury. In sepsis-induced cardiomyopathy, the myocardium is functionally and structurally injured by inflammatory cytokines and mitochondrial dysfunction. This process has three characteristics: left ventricular dilatation, depressed ejection fraction, and recovery in 7–10 days. Extracorporeal membrane oxygenation is a modified circuit of the cardiopulmonary bypass, which provides prolonged support for reversible pulmonary or cardiac pathological states. The role of extracorporeal membrane oxygenation as a supportive therapy in adult patients with septic shock is unclear. A recent study showed promising long-term results and suggested that extracorporeal membrane oxygenation may be a valuable option in adult patients with refractory cardiac dysfunction during severe septic shock.

Key words: Sepsis, cardiac dysfunction in sepsis, extracorporeal membrane oxygenation.

Level of evidence: IV

* Médico Residente de tercer año de Medicina Crítica.

** Médico Residente de segundo año de Medicina Crítica.

*** Médico Residente de primer año de Medicina Crítica.

**** Jefe del Departamento de Medicina Crítica.

Centro Médico ABC, Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

Recibido para publicación: 16/10/2018. Aceptado: 07/11/2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Norma Elizabeth Carrillo Molina

Calle Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120,

Delegación Álvaro Obregón, Ciudad de México.

Teléfono: 55 52 30 80 00, ext. 8594

E-mail: ncarrillomolina@gmail.com

Abreviaturas:

ECMO = Membrana de oxigenación extracorpórea (por sus siglas en inglés).

MIS = Miocardiopatía inducida por sepsis.

INTRODUCCIÓN

Se define a la sepsis como disfunción orgánica que compromete la vida, causada por una respuesta anormal del huésped ante una infección.¹ Se ha convertido en un problema de salud pública, con costo de 20 mil millones de dólares anuales en los hospitales de Estados Unidos.² Annane y sus colaboradores reconocen la importancia de la depresión miocárdica, el bajo gasto cardiaco y las manifestaciones ecocardiográficas de disfunción miocárdica como criterios en pacientes con sepsis. Diversos estudios han demostrado que a pesar de una reanimación adecuada, la mayoría de los pacientes presentan disfunción miocárdica intrínseca,³ incluso aquéllos que mantienen el gasto cardiaco o en casos donde se encuentra elevado.⁴ Se pueden encontrar elevaciones de biomarcadores clásicamente asociados con daño miocárdico y peor pronóstico.⁵ Debido a estos factores, es común la interconurrencia del síndrome denominado «miocardiopatía séptica», el cual abarca un espectro de manifestaciones clínicas —la más grave de ellas, el choque cardiogénico—. El tratamiento de dicho síndrome se basa, en esencia, en el soporte con inotrópicos. El tratamiento de elección del choque cardiogénico refractario en la miocardiopatía por sepsis son los dispositivos mecánicos de soporte como el balón de contrapulsación aórtica y la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

La ECMO es un circuito modificado de la derivación cardiopulmonar que provee un soporte prolongado para estados patológicos reversibles pulmonares o cardiacos. En un inicio, en 1979, se dio a conocer el primer estudio multicéntrico de ECMO, el cual concluyó que no había diferencias clínicamente significativas entre la ECMO y el tratamiento estándar. Después, se demostró la efectividad de la ECMO en diversas situaciones clínicas; al principio, en población neonatal.^{6,7} Desde entonces, la ECMO se ha convertido en el tratamiento puente para diversas patologías, con evidencia creciente de su efectividad en choque cardiogénico refractario y en pacientes con miocardiopatía por sepsis. Continúa la controversia sobre si la sepsis es una indicación para ECMO en la mayoría de los grupos de edad. Se recomienda utilizar ECMO solo en aquellos pacientes sépticos que no pueden ser mantenidos con vida por medio de tratamientos convencionales.⁸ Para el choque séptico que no responde a tratamiento convencional, la ECMO se ha convertido en una terapia de rescate en niños y neonatos, como ya se comentó,⁹ aunque su empleo en adultos continúa siendo controversial. En la actua-

lidad, algunos casos han reportado resultados exitosos con el soporte de ECMO.^{10,11} Un estudio reciente mostró buenos resultados a largo plazo y sugirió que la ECMO puede ser una opción valiosa en pacientes adultos con disfunción cardiaca refractaria durante el choque séptico bacteriano grave.¹²

Objetivo: Exponer un caso clínico del empleo exitoso de la membrana de oxigenación extracorpórea como terapia de soporte en un paciente adulto con choque séptico y miocardiopatía inducida por sepsis.

CASO CLÍNICO

Masculino de 38 años, quien ingresó al Departamento de Medicina Crítica sin referir antecedentes médicos de importancia. Comenzó 24 horas antes de su ingreso tras el drenaje de un absceso perianal. Veinticuatro horas después presentó dolor en el sitio del drenaje, fiebre, náusea, vómito y dificultad respiratoria, por lo que acudió al Departamento de Urgencias, donde se encontró taquicardia (112 latidos por minuto), diaforesis, fiebre (38 °C), hipotensión arterial sistémica (70/50 mmHg), salida de material purulento en el sitio del drenaje, así como edema y cambios de coloración. Se realizó una intervención quirúrgica para exploración y lavado del absceso. Mostró tendencia a hipotensión y desaturación periférica de oxígeno (75%) y requirió vasopresor. Al final de la cirugía, se reportó bradicardia, hipotensión refractaria, disminución del dióxido de carbono exhalado (ETCO₂), y posteriormente, actividad eléctrica sin pulso. Se inició reanimación cardiopulmonar avanzada durante tres ciclos, con administración de adrenalina y retorno a la circulación espontánea. Presentó un segundo evento de actividad eléctrica sin pulso; se intervino durante dos ciclos más y se aplicó otra dosis de adrenalina. Se observó retorno a la circulación espontánea y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos. Ingresó bajo sedación, con ventilación mecánica, con doble soporte vasopresor e inotrópico (*Figura 1*), inestable, con hiperlactatemia (*Figura 2*), acidosis metabólica (déficit de base de -6.6), saturación venosa central de 47%, mioglobina sérica de 508 ng/mL, troponina I de 3023.9 pg/mL, procalcitonina de 21.31 ng/mL; bajo ventilación mecánica, con PEEP de 10 cmH₂O y fracción inspirada de oxígeno al 100%, manteniendo saturación periférica de 82%; se manejó con infusión continua de bloqueador neuromuscular; persistió con hipoxemia e inestabilidad hemodinámica. Por ello, se decidió darle soporte con ECMO venoarterial. Se continuó bajo sedoanalgesia, sin evidencia de afección neurológica. Tras el inicio

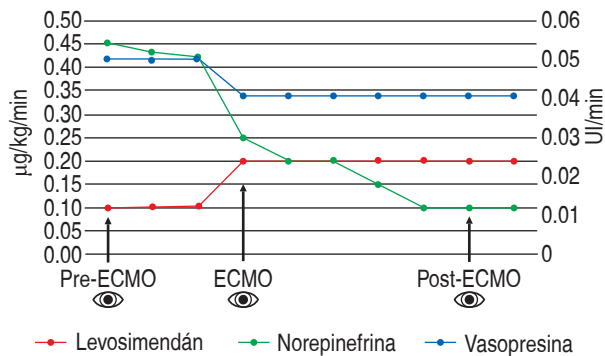


Figura 1. Dosis de los fármacos vasopresores: norepinefrina en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, vasopresina en UI/min , y del inotrópico; levosimendán en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ antes, durante y después de la terapia ECMO.

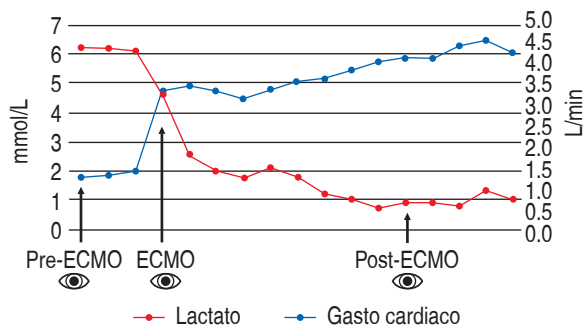


Figura 2. Comparación de los niveles séricos de lactato en mmol/L y gasto cardíaco en L/min antes, durante y después de la terapia ECMO.

de la ECMO, se cambió la modalidad ventilatoria a una no convencional. Se realizó ecocardiograma transesofágico, con evidencia de gasto cardíaco de 2.3 L/min, FEVI de 15-20%, dp/dt 837 e hipocinesia global, con esfuerzo global de -6%. Las siguientes 72 horas cursó afebril, con cobertura de antibiótico para el proceso séptico de tejidos blandos. A las 24 horas del inicio de la terapia ECMO, se retiró el soporte inotrópico y se disminuyeron los vasopresores. Mostró mejoría de las cifras de tensión arterial media ($> 75 \text{ mmHg}$), saturación venosa central (70%) (Figura 3) y niveles de lactato (1.1). Al día siguiente, se disminuyó el soporte de la ECMO. Se obtuvo un gasto cardíaco de 4.3 L/min y saturación venosa central de 70%. Con evolución hemodinámica favorable, la terapia con ECMO venoarterial (VA) se mantuvo durante 72 horas y se retiró sin complicaciones, con índice cardíaco al retiro de 3.7 L/minuto. Se ajustaron los antimicrobianos por aislamiento de *Enterococcus faecalis*, con posterior disminución de marcadores inflamatorios; se logró la progresión ventilatoria, con favorable respuesta al manejo y tratamiento.

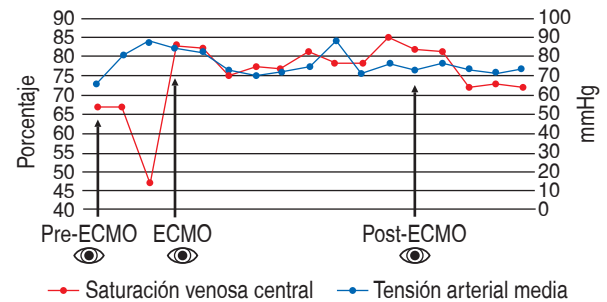


Figura 3. Comparación de los valores de saturación venosa central en porcentaje (%) con los valores de tensión arterial media (en mmHg) antes, durante y después de la terapia ECMO.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía inducida por sepsis (MIS) fue descrita como depresión miocárdica reversible que ocurre en pacientes con choque séptico.¹³ A pesar de la falta de criterios diagnósticos, la ecocardiografía es una herramienta importante en el diagnóstico de la MIS, así como otros marcadores bioquímicos como el péptido natriurético tipo-B (BNP) y la troponina I. En 2001, Rivers y su grupo reportaron que la terapia temprana dirigida por metas era efectiva en el manejo de la sepsis; los estudios ProCESS,¹⁴ ARISE¹⁵ y ProMiSe¹⁶ han demostrado que no mejora los resultados al ser comparada con los cuidados habituales. Existe un acuerdo generalizado en el cual el tratamiento estándar para la sepsis debe centrarse en el control de la infección y la optimización de los parámetros hemodinámicos mediante la reanimación hídrica y terapia vasopresora. La noradrenalina ha sido recomendada como vasopresor de primera línea; sin embargo, estudios han comparado el efecto de dosis bajas de vasopresina.¹⁷ Trabajos recientes recomiendan el empleo de la dobutamina¹⁸ para incrementar el índice cardíaco, aunque Gattinoni y sus colegas¹⁹ reportaron que la terapia con dobutamina y dopamina para alcanzar valores supranormales del índice cardíaco fallaron en reducir la morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos. Por estos motivos, a pesar de los efectos benéficos de la dobutamina, parece que el aumento excesivo del tono simpático durante la sepsis puede crear efectos adversos. El levosimendán, fármaco inotrópico positivo que aumenta la sensibilidad del miofilamento al calcio, en contraste con otros agentes, no causa arritmias y disminuye el consumo de oxígeno. También abre canales de potasio sensibles a adenosín trifosfato (ATP) y causa hiperpolarización de la membrana del músculo liso que conduce a vasodilatación, aunque no estimula a

los receptores β adrenérgicos. Algunos estudios han reportado disminución de la mortalidad;²⁰ ésta puede ser la razón por la cual el levosimendán puede ser efectivo para los pacientes con choque séptico.

El tratamiento del choque cardiogénico refractario con los dispositivos mecánicos de soporte, a pesar de no ser una terapia estándar, puede llegar a ser la última opción en el manejo que no responde al tratamiento. Se espera que el balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) incremente el gasto cardíaco y reduzca la dosis de vasopresor, aunque los trabajos que han corroborado dicha situación fueron realizados en modelos animales.²¹ Los autores sugieren que el uso, efectividad y seguridad del BIAC en el manejo del choque séptico se encuentran en este momento en etapas de experimentación.²²

Hay algunos casos reportados con el empleo exitoso de la ECMO como última terapia de rescate al choque cardiogénico refractario en pacientes con MIS. Si ambos factores, séptico y cardiogénico, contribuyen a la fisiopatología del estado de choque, la ECMO VA puede mejorar la mortalidad en el grupo más grave de pacientes.²³ Sin embargo, la experiencia en el empleo de la ECMO en individuos con choque séptico es limitada.

Los resultados encontrados en el estudio realizado por Taek Kyu y su equipo²⁴ sugieren el establecimiento de la ECMO durante el choque séptico refractario, a pesar de que la tasa de sobrevivientes al egreso permaneció siendo baja, del 22% (siete de 32 pacientes), en contraste con lo observado en la investigación de Huang y sus colaboradores:²⁵ una tasa baja de supervivencia, del 15% (ocho de 52). Esta diferencia en los resultados clínicos puede ser atribuida a la población incluida. Como primer punto, en el estudio de Bréchet y su grupo,¹² ningún paciente requirió reanimación cardiopulmonar (RCP) antes del inicio de la terapia con ECMO, versus 14 individuos (43.8%) en el estudio de Taek Kyu que sí la recibieron; de ellos, siete no presentaron retorno a la circulación espontánea y sólo dos de éstos sobrevivieron. El análisis mostró que quienes recibieron reanimación cardiopulmonar presentaron mayor tasa de mortalidad durante los periodos de seguimiento, en comparación con los que no la recibieron. Estos resultados sugieren que el empleo de la ECMO podría estar contraindicada en pacientes que desarrollan arresto cardíaco asociado a choque séptico refractario. Varios estudios han demostrado que la disfunción miocárdica en la MIS es transitoria y reversible, al igual que el proceso infeccioso, siempre y cuando la fuente de la infección sea con-

trolada a través de antibióticos o intervención para drenaje. Consecuentemente, la ECMO puede llegar a proveer tiempo extra para la recuperación de la falla cardíaca y soportar la perfusión de órganos mayores. Taek Kyu y sus colegas²⁴ mostraron que la gravedad de la lesión miocárdica evaluada por el pico máximo de troponina I se asoció con menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Estos hallazgos sugieren que el monitoreo en serie de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los niveles de troponina I puede ayudar a diferenciar a los pacientes con el componente de disfunción cardiogénica grave de aquéllos con componente distributivo. En su estudio, Huang y su equipo incluyeron a 52 pacientes cuya media de edad fue de 56 años; dentro de las principales comorbilidades encontraron a la diabetes *mellitus*, la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad renal crónica. El puntaje de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) fue, en promedio, de 16 puntos, y 39 pacientes presentaron falla de al menos tres órganos. Los principales hallazgos fueron que la supervivencia de quienes recibieron terapia de soporte con ECMO sigue siendo insatisfactoria y que la edad fue el único factor independiente asociado con mortalidad; se consideró como factor de contraindicación la edad mayor a 60 años para el soporte con ECMO. Encontraron que los efectos de la ECMO VA empleada como soporte en la disfunción ventricular posee mejores resultados en comparación con los efectos sobre pacientes con vasodilatación. Llegaron a la conclusión de que es importante la selección de los pacientes candidatos a terapia con ECMO VA, remarcando los casos de pacientes con MIS.

CONCLUSIÓN

La terapia con ECMO para miocardiopatía asociada con sepsis se ha convertido en una opción promissoria para los pacientes que no responden a la terapia médica de primer y segunda línea. Se requiere de ensayos clínicos prospectivos para determinar su utilidad como una terapia no de rescate sino de soporte temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762-774.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29 (7): 1303-1310.

3. Pořízka M, Kopecký P, Prskavec T, Kunstýř J, Rulišek J, Balík M. Successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in a patient with streptococcal sepsis: a case report and review of literature. *Prague Med Rep.* 2015; 116 (1): 57-63.
4. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36 (6): 1701-1706.
5. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004; 95 (1): 13-17.
6. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1985; 76 (4): 479-487.
7. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989; 84 (6): 957-963.
8. MacLaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc.* 2007; 9 (1): 76-80.
9. Sivarajan VB, Almodóvar MC, Rodefild MD, Laussen PC. Pediatric extracorporeal life support in specialized situations. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (5 Suppl 1): S51-S61.
10. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest.* 2010; 138 (1): 198-207.
11. Vohra HA, Adamson L, Weeden DF, Haw MP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the management of septic shock with severe cardiac dysfunction after Ravitch procedure. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (1): e4-e5.
12. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Léger P et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013; 41 (7): 1616-1626.
13. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2015; 3: 48.
14. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370 (18): 1683-1693.
15. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371 (16): 1496-1506.
16. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015; 372 (14): 1301-1311.
17. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358 (9): 877-887.
18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637.
19. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (16): 1025-1032.
20. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 431-442.
21. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015; 30 (5): 908-913.
22. Solomon SB, Minneci PC, Deans KJ, Feng J, Eichacker PQ, Banks SM et al. Effects of intra-aortic balloon counterpulsation in a model of septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37 (1): 7-18.
23. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190 (5): 488-496.
24. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47 (2): e68-e74.
25. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, Ko WJ. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146 (5): 1041-1046.