



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

11217
28
2-ey

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
"HOSPITAL DE LA MUJER"

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE EL CHOQUE SEPTICO EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.
INMUNOMEDIADORES COMO MECANISMO DESENCADENANTE.

S. S. A.
"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPTO. DE ENSEÑANZA MEDICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD DE GINECO - OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JUAN JOSE CARRERAS DE PAZ

Asesor: Dr. Amonario Díaz de León Ramos

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

Introducción	1
Definición	3
Antecedentes	5
Etiología	8
Inmunomediadores	17
Epidemiología	21
Fisiopatología	24
Cuadro clínico	32
Diagnóstico	56
Tratamiento	60
Investigación	65
Discusión	87
Protocolo de diagnóstico	92
Protocolo de tratamiento	93
Conclusiones	94
Resumen	95
Bibliografía	98

INTRODUCCION.

El choque séptico es la complicación más grave de la infección. En el pasado antes de la era de los antimicrobianos, esta entidad era mortal en el 100% de los casos. Sin embargo, con el descubrimiento de los antibióticos, la mortalidad por choque séptico fué abatida parcialmente. Desde entonces hasta la fecha, a pesar de la aparición en el mercado de nuevas generaciones de antimicrobianos, la mortalidad no se ha modificado y permanece tan alta como el 85% en algunas series reportadas. Además la utilización de estos nuevos medicamentos en forma indiscriminada y sin indicación precisa, ha provocado un aumento en la incidencia de infecciones intrahospitalarias que se ha reflejado en la epidemiología mundial de los hospitales, incluyendo el nuestro.

La ausencia de cambios en la mortalidad en las últimas décadas, ha dirigido el pensamiento hacia componentes del huésped como las causantes del desarrollo del síndrome de choque séptico, y no a los componentes bacterianos como los responsables directos como por muchos años se pensó.

Actualmente existe suficiente evidencia para afirmar que los efectos sistémicos de la sepsis son llevados a cabo a través de mediadores endógenos producidos por células del sistema inmune del huésped, en respuesta al estímulo invasor, con la producción de sustancias solubles anteriormente denominadas linfocinas y actualmente conocidas convencionalmente como citocinas o péptidos inmunorreguladores, siendo los de mayor importancia el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina 1 (Il-1), que en presencia de un

huésped susceptible con alguna disregulación inmunológica, dispara un sistema de amplificación en donde intervienen segundos mediadores que a final de cuentas son los responsables de la autodestrucción que clínicamente se ha reconocido como falla orgánica múltiple y muerte, todo esto en presencia o no de bacterias.

Todo este cambio de conceptos que algunos autores han denominado la "REVOLUCION INMUNOLOGICA", originó la idea de elaborar esta tesis con el propósito de dar a conocer estos nuevos conceptos sobre la fisiopatología del choque séptico, su implicación en gineco-obstetricia y su aplicación a la población atendida por nuestro hospital, ya que no se ha realizado algún estudio epidemiológico sobre el choque séptico.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y abierto con el fin de conocer la prevalencia y factores asociados con la génesis de este síndrome, lo que da las bases para el desarrollo de los objetivos posteriores.

Del conocimiento de estos conceptos se desprende la elaboración de 2 protocolos de abordaje clínicos; uno el de diagnóstico temprano e identificación de las pacientes de riesgo por medio de reactivos que detectan a los mediadores, y en segundo lugar un protocolo de manejo utilizando nuevos fármacos de acuerdo con los conceptos recientes, siendo lo más importante la disminución de la mortalidad, la cual no se ha logrado hasta la fecha con los métodos convencionales.

DEFINICION.

El término de choque séptico se aplica desde hace más de 200 años a una gran variedad de afecciones en las que el origen traumático es desproporcionadamente pequeño en comparación con el cuadro clínico definitivo.

Gross en 1872 lo define como un gran desquiciamiento de la maquinaria de la vida, Collins lo definió como una pausa momentánea en el acto de la muerte. Durante muchos años se utilizó la siguiente definición: Es una infección grave caracterizada por 2 o más de las siguientes manifestaciones; a) temperatura central mayor de 39°C o menor de 35°C, b) número de neutrófilos mayor de 12000 ul o menor de 3000 ul o mayor del 20% de formas inmaduras, c) un hemocultivo positivo de un germen patógeno aceptado comunmente, d) fuente conocida o sospechada de infección general, como vías urinarias, de las cuales se ha cultivado un germen patógeno conocido y e) pus macroscópica en un espacio cerrado.

Una reacción general se comprueba por uno de los siguientes factores: a) Hipotensión arterial inexplicable, b) resistencia vascular general menor de $300 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$, c) acidosis metabólica inexplicable (déficit de bases mayor de 5 meq/L).

Tradicionalmente se ha definido al choque séptico, como un estado caracterizado por perfusión tisular inadecuada, que sigue a una bacteremia generalmente ocasionada por gram negativos y que produce insuficiencia circulatoria por daño celular y tisular difusos, con estancamiento de sangre en la

microcirculación. Este concepto se asocia a los 4 criterios de McCable y Jackson para su diagnóstico y son; a) TA sistólica menor de 90 mmHg o 50 mmHg menor de la TA previamente establecida en un paciente hipertenso, b) disminución de la perfusión orgánica evidenciada por un estado mental alterado y/u oliguria (menor de 20 ml/hr), c) hipotensión persistente a pesar de una perfusión continua de 500 ml de solución salina al 0.9% (para excluir otros tipos de choque) y d) bacteremia o una fuente identificada de infección. [15]

ANTECEDENTES.

El primer informe acerca de la existencia del choque séptico fué en Atenas en los años 430-427 a. de C., en donde a una epidemia por influenza se agregó una infección bacteriana por estafilococo, ya que las manifestaciones clínicas expuestas son muy parecidas a la infección actual por dicho germen y su toxina. [105] Desde éste reporte se han descrito epidemias con manifestaciones clínicas muy semejantes a las del choque séptico, término que es utilizado por primera vez en 1743 por Henri Francois Le Dran. En 1927 se reporta el síndrome de choque séptico con el nombre de fiebre escarlata estafilocócica.[86] Waisbren en 1951 es el primero en indicar un estado semejante al choque en pacientes con septicemia por gram negativos, reportando una mortalidad muy elevada [63]. Wise y cols. en 1952 describen por primera vez un estado de choque sin pérdida sanguínea en una paciente con sepsis por gram negativos. En 1956 Studdiford y Douglas realizan la correlación entre el colapso vascular y el aborto séptico, McKay en 1959 asocia la coagulación intravascular diseminada con el choque séptico endotóxico, en 1943 se identifica y purifica el componente activo de las bacterias gram negativas como un complejo de lípidos y azúcares denominándolo lipopolisacárido, que administrado en grandes dosis producía choque y muerte, denominando se endotoxina.

En 1974, Lefer y Glenn proponen que la endotoxina causa la liberación del factor de depresión miocárdica a partir del páncreas, al cual se le atribuyó gran parte de la fisiopatología del choque. Gibbs y cols. revisaron todos los casos de bacteremia durante 4 años en pacientes obstétricas, repor-

tando una incidencia del 7.5 x 1000 pacientes obstétricas admitidas (176 pacientes), resultados que representan el 9.7% del total de pacientes [11].

Todd y cols. en 1978 describen por primera vez el síndrome de choque tóxico (SST) [31,32,86,121]; en el cultivo se encuentra estafilococo aureus y su fisiopatología está causada por su endotoxina. En 1982, Stalones encontró un riesgo del 8.8 x 100,000 mujeres al año, siendo el 90% en menores de 30 años, presentándose durante la menstruación con múltiples recurrencias y una mortalidad del 2.6 al 13%. [78,98,104,121]

Chow y Guze revisaron 32 casos de bacteremia en pacientes gineco-obstétricas, encontrando un 12% de choque séptico y CID. Basándose en éstos resultados se ha reconocido a la bacteremia como una seria complicación, estimándose que es la responsable de aproximadamente 50,000 muertes por año en los E.U.A. [11].

El descubrimiento del factor de necrosis tumoral (FNT), se inició con Coley en E.U.A. y Fehleisan en Alemania a finales del siglo pasado, que junto con otros cirujanos de la época tuvieron cierto éxito con el tratamiento de pacientes cancerosos por medio de infecciones con bacterias vivas, y posteriormente, vacunas de bacterias muertas (toxina de Coley), con resultados muy semejantes en la remisión y hasta desaparición de algunos tumores, éste método actualmente no utilizado, demostró que la inyección de bacterias gram negativas vivas o muertas en pequeñas cantidades producía la necrosis hemorrágica del tumor en ratones. En 1950 Benacerra y Old, estudiando al bacilo de Calmette y Guerin demostraron que en su forma atenuada, una infec-

ción autolimitada disminuía el crecimiento tumoral y la resistencia a nuevas infecciones bacterianas. Finalmente basado en lo anterior, se descubre el factor de necrosis tumoral por los Drs. Carswell, Kassel, Williamson y Old.

Ya purificado, se demuestra que el macrófago produce el FNT. En 1984 se describe y realiza la clonación del gen, se identifica la secuencia de aminoácidos y se produce en grandes cantidades. Por ésta misma época, Beutler y Cerami descubren un factor producido por el macrófago que inhibe la enzima lipoproteinlipasa, necesaria para el normal almacenamiento de la grasa y que aparece inhibida en los pacientes caquéticos, denominándola caquectina ésta al purificarse, resulta ser lo mismo que el FNT por lo que actualmente se usan como sinónimos.

Este descubrimiento abre así nuevos conceptos sobre la fisiopatología del choque séptico, que a pesar de los nuevos medicamentos y avances en las unidades de cuidados intensivos y otras áreas, sigue cobrando tantas vidas como en 1940. Con éste descubrimiento se abren nuevas perspectivas para su mejor comprensión y tratamiento, intentando disminuir la gran mortalidad reportada por diversos autores.

ETIOLOGIA.

La sepsis y el choque séptico pueden estar ocasionados por virus, hongos, micobacterias, rickettsias etc, sin embargo lo encontrado más comunmente son las infecciones bacterianas aeróbicas o anaeróbicas, particularmente las gram negativas. Dentro de éstas se encuentran la E. coli como patógeno predominante, la Klebsiella, pseudomona, proteus, serratia y bacteroides [17, 55,63]. Dentro de las gram positivas encontramos las producidas por estafilococo y estreptococo [32,125].

La antigenicidad ocasionada por la septicemia no está dada en forma directa por la presencia de bacterias en sangre, sino por los componentes de la pared celular, la cual consta de varias capas que se conocen en forma colectiva como envoltura celular, la estructura y organización de ésta difiere en las bacterias gram positivas y negativas, siendo tan importante que actualmente es esta diferencia la que define a estos dos grandes grupos de especies bacterianas.

La envoltura celular gram positiva realmente es simple y está constituida por 3 capas que son: la membrana citoplásmica, una capa gruesa de péptidoglucanos y una capa exterior variable denominada cápsula. La envoltura celular gram negativa es mucho más compleja y consta de varias capas, una de ellas es la membrana citoplásmica denominada también membrana interna, la cual se encuentra rodeada por una capa laminar sencilla de péptidoglucanos a la que se ancla una capa compleja denominada membrana externa, al espacio entre la membrana interna y externa se le ha dado el nombre de espacio peri

plásmico, al final consta de una cápsula variable, éstas estructuras se esquematizan en la figura 1.

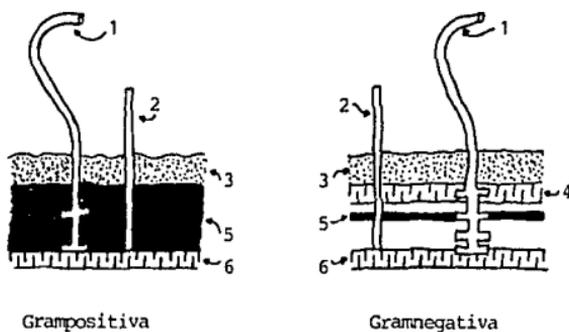


FIGURA 1: Comparación de las estructuras en la envoltura celular en las bacterias gram positivas y gram negativas.

- 1.- Flagelo.
- 2.- Pelo.
- 3.- Cápsula.
- 4.- Membrana externa.
- 5.- Peptidoglucano.
- 6.- Membrana citoplásmica.

La membrana citoplásmica es unitaria y se compone de fosfolípidos y proteínas cuyas funciones principales son: a) la permeabilidad selectiva y transporte de solutos, b) transporte de electrones y fosforilación oxidativa, c) excreción de exoenzimas hidrolíticas, d) portar a las enzimas y macromoléculas transportadoras que intervienen en la biosíntesis del DNA, polímeros de la pared celular y lípidos de la membrana, e) portar a los receptores de membrana y otras proteínas de los sistemas quimiotácticos.

La pared celular es la porción ubicada entre la membrana citoplásmica y la cápsula. En las bacterias gram positivas está constituida principalmente por péptidoglucanos y ácidos teicoicos que fijan iones de magnesio e intervienen en el suministro de este ión a la célula, además del funcionamiento normal de la envoltura celular.

En las bacterias gram negativas, está constituida por lipoproteínas cuya función es estabilizar la membrana externa y anclarla a la capa de péptidoglucanos; éstos y la membrana externa formada por fosfolípidos, impiden la pérdida de proteínas y protege a la célula de enzimas hidrolíticas; además es semipermeable. El lipopolisacárido consiste de un complejo lípido, denominado lípido A, al cual se le fija un polisacárido constituido por un centro y una serie terminal de unidades repetidas, como se demuestra en la figura 2 y 3.

El lípido A consiste de una cadena de unidades de glucosaminodisacárido, conectados mediante puentes de pirofosfato, a los cuales se le fijan numerosos ácidos grasos de cadena larga, estando el ácido betahidroximiriístico

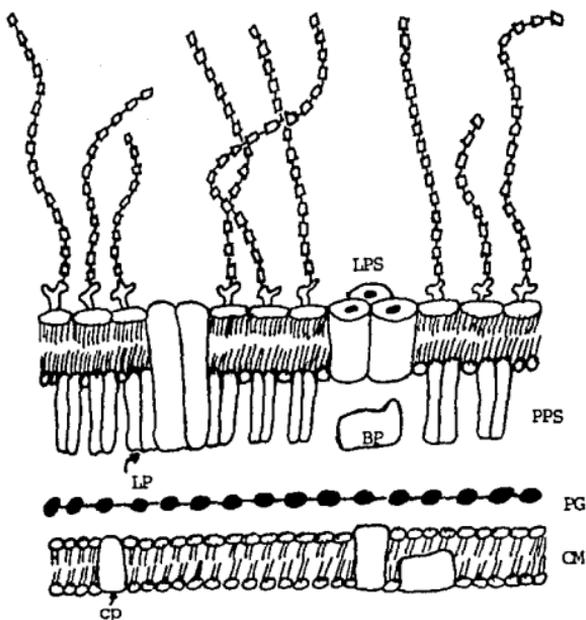


FIGURA 2: Organización molecular de la membrana externa de las bacterias gram negativas.

LPS= Lipopolisacárido.

LP= Lipoproteína.

BP= Proteína fijadora de nutrientes.

PPS= Espacio periplásmico.

PG= Péptidoglucano.

CP= Proteína transportadora o acarreadora.

CM= Membrana citoplásmica.

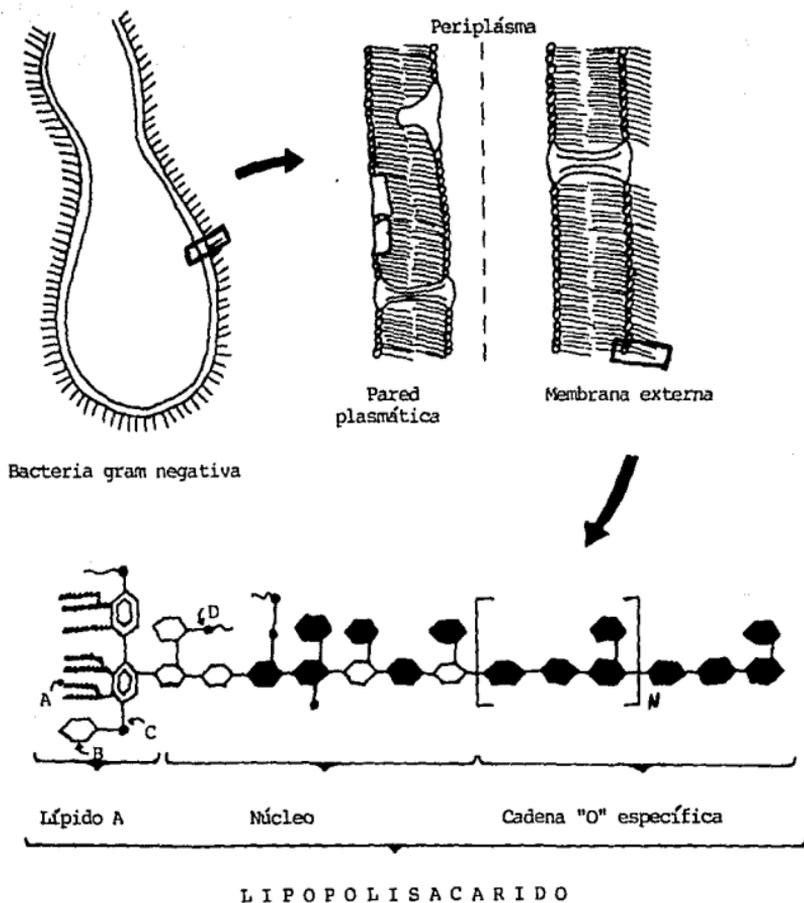


FIGURA 3: Endotoxina o estimulador más potente de la producción de FNT que reside en la pared celular de las bacterias gram negativas y sobresale de la membrana externa denominado lipopolisacárido.
 A= Lípidos, B= Azúcares, C= Fosfatos, D= Compuestos fosforados.

de secreción que elabora [50,67]; una de las funciones mejor estudiadas y comprendidas del macrófago es su interacción con las células del aparato inmunológico [115], tanto como captación, procesamiento y presentación del antígeno, así como la activación de los linfocitos T [16,115] y finalmente en la degradación de los productos de la respuesta. Es una célula que amplifica el fenómeno inmunológico al ser activada por productos linfocitarios como las linfocinas [23,72,115] ya que en ausencia del macrófago, la respuesta inmunológica no se lleva a cabo [72,88,115]. De acuerdo con lo anterior, numerosas citocinas elaboradas por el macrófago como el FNT e Il-1 en la actualidad se denominan inmunopéptidos [110] que son mediadores endógenos que modulan la respuesta inmunológica [3,22,46], además de otros efectos biológicos, como se muestra en la figura 5.

El descubrimiento de estos mediadores en 1984 y su producción por el macrófago ha tenido gran impacto en la fisiopatología del choque séptico y aumentado el interés que se tenía en el lipopolisacárido, llegando así a considerar al FNT como la citocina primaria del choque séptico [16,64]. Los macrófagos son células muy activas y que responden rápidamente a los estímulos, su situación en los distintos tejidos, en estrecha relación con la microcirculación, les confiere un papel básico en la respuesta orgánica a la sepsis [72,110] fundamentándose en los siguientes hechos: a) interactúan con el lípido A al que someten a cambios metabólicos intracelulares y liberan como respuesta a los polipéptidos FNT e Il-1 [64,115], b) participan en la respuesta inmune mediante su relación con las células T y B, c) tienen receptores de superficie para las citocinas producidas por las células T cuyo estímulo las hace adquirir nuevas propiedades incluídas bajo el término de "ac-

tivación" [23,115].

El papel de los macrófagos como productores de los mediadores de la respuesta del huésped al lipopolisacárido se ha establecido por distintos estudios experimentales como el de Glode y cols [39] quienes demostraron que la reconstitución de cepas de ratones C3H/HeJ irradiados (incapaces de elaborar FNT, Il-1, interferón y factor estimulante de colonias en respuesta al lipopolisacárido), a los cuales se les agregó células de bazo de ratones de la cepa C3H/HeN, los cuales responden al lipopolisacárido, provocaban la respuesta en los primeros al lipopolisacárido.

Recientemente Galanos y cols [35] demostraron que la transferencia de macrófagos derivados de la médula ósea de ratones C3H/HeN a ratones irradiados, produjo la reconstitución de la respuesta de los ratones C3H/HeJ irradiados al lipopolisacárido con la producción de FNT.

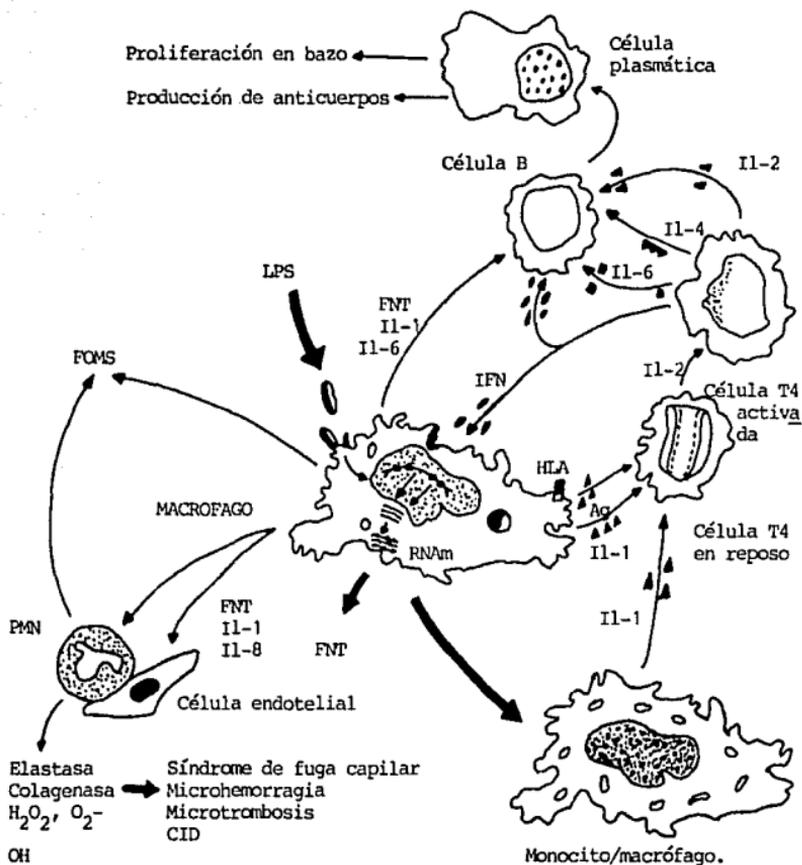


FIGURA 5: Interacción del lipopolisacárido, el macrófago y el Factor de Necrosis Tumoral con el resto de las células del organismo.

INMEDIADORES.

1.- FACTOR DE NECROSIS TUMORAL: Es un polipéptido de 157 aminoácidos y 17.3 Kd de peso molecular cuya fuente principal de producción es el macrófago activado [74,76,80], aunque también es producido por células naturales asesinas como los mastocitos dependientes de Il-3 y células T citotóxicas [103, 110], aunque la endotoxina (el LPS es el estímulo más potente para su producción), los productos celulares de diversos parásitos, partículas virales, enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de choque tóxico producida por el estafilococo aureus inducen su expresión y liberación [7,49,51,110,127], como se muestra en la figura 6.

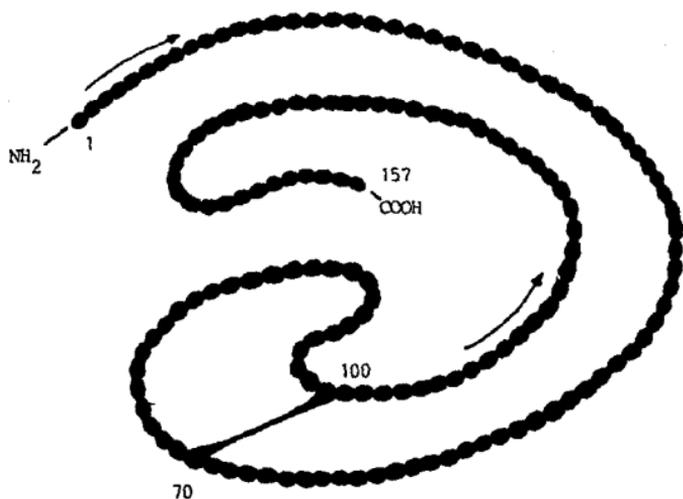


FIGURA 6: Molécula de FNT humano.

El control de la expresión genética del FNT por el lipopolisacárido opera como se presenta en la figura 7.

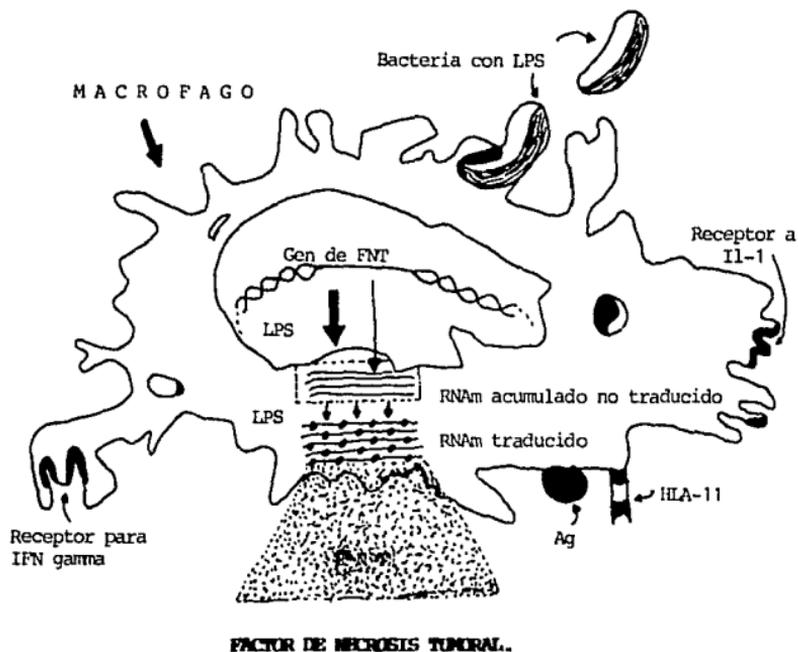


FIGURA 7: Control de la expresión genética por FNT por el lipopolisacárido.

En circunstancias normales el macrófago contiene pequeñas cantidades de RNA mensajero de FNT acumuladas y no traducidas por la fuerte represión que se ejerce sobre los genes que controlan su expresión [6,65], la interacción

del macrófago con el lipopolisacárido provoca la traducción del RNAm acumulado y estimula la biosíntesis del RNAm adicional con la subsecuente producción de FNT, después de la cual los macrófagos pueden ser refractarios a una estimulación adicional [6,38,110]. En animales, el FNT es liberado inmediatamente al torrente sanguíneo y los niveles séricos pico se alcanzan en 90 a 120 minutos después de la administración del LPS, sin embargo en humanos el FNT es detectado en 60-90 minutos después de la inyección del LPS con una primera elevación significativa a los 90 minutos [65], el periodo de latencia observado en humanos probablemente corresponda al tiempo que el macrófago necesita para elaborar la citocina, su vida media es corta, de unos 5 a 30 minutos en animales y de 15 a 17 minutos en humanos y ya es indetectable a los 240 minutos [8,65,82]. El FNT está codificado por 2 genes relacionados, estrechamente unidos y cercanos a la región D del complejo mayor de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6 humano [4,110]. La producción del polipéptido es regulada por activación transcripcional y postranscripcional [3,6], además de que se ha demostrado que el interferón gamma producido por los linfocitos T activados induce la producción de FNT en respuesta a la endotoxina [18,83], lográndolo al aumentar la transcripción genética del FNT (inhibiendo al represor de la transcripción) y la acumulación, estabilidad y traducción del RNAm de FNT inducido por el LPS [9,89].

Además el FNT es capaz de incrementar la expresión de su propio RNAm sugiriendo un mecanismo de retroalimentación positiva que incrementa la citotoxicidad de los macrófagos [44]. Una vez producido el FNT se une a una amplia variedad de tejidos a través de receptores celulares específicos de alta afinidad siendo probablemente los aminoácidos comprendidos entre el 11 a

20 y 121 a 126 los involucrados en la interacción, además de que el interferón gamma induce un aumento en el número de receptores para el FNT [1].

2.- INTERLEUCINA 1: Es uno de los principales mediadores de la respuesta orgánica a la invasión bacteriana, inflamación, reacciones inmunológicas y el daño tisular [24,28,70], pertenece al grupo de mediadores inmunológicos considerados como linfocinas y actualmente citocinas. Los macrófagos constituyen la fuente más importante ya que poseen la capacidad de elaborar grandes cantidades, además de que otras células lo producen como los linfocitos T y B, células naturales asesinas, células epiteliales, fibroblastos sinoviales, astrocitos, microglía, células mesangiales y tejido vascular [23,70,96].

Han sido clonadas 2 moléculas de interleucina 1; la forma predominante o interleucina 1 beta y la interleucina 1 alfa, cada interleucina 1 es codificada por un gen separado localizado en el brazo largo del cromosoma 2, el RNA mensajero que codifica para interleucina 1 beta predomina sobre el que codifica para interleucina 1 alfa siendo una prevalencia del 95% de interleucina 1 beta en la circulación y otros líquidos corporales [27]. Aunque las 2 formas de interleucina 1 son estructuralmente distintas, ambas moléculas interactúan con el mismo receptor, siendo sus actividades biológicas idénticas, al igual que el FNT, la IL-1 estimula la producción de mayor actividad de IL-1, efecto contrarregulado por el interferón gamma con una inhibición mayor del 70%, pero ésta acción no se produce cuando la IL-1 es liberada en respuesta al FNT [29,36,123].

EPIDEMIOLOGIA.

En los últimos 20 años, se ha encontrado un aumento de 10 veces en las infecciones intrahospitalarias por gram negativos, con una mortalidad publicada del 11 al 82% [12,41]. La sepsis ocurre en aproximadamente 10 de cada 1000 pacientes hospitalizados; el choque séptico es una minoría de estas pacientes, pero presenta una mortalidad hasta el 80%.

Este aumento está dado por el uso indiscriminado de antibióticos con la subsecuente resistencia bacteriana, la falta de métodos escrupulosos de anti-sepsia en procedimientos invasivos y quirúrgicos y el abuso de métodos invasivos, la endotoxina puede provenir por absorción de una herida infectada, intestino, perfusión parenteral o un foco séptico como lo ha demostrado Rackow y cols en 1988, al encontrar que el choque se presentó en el 25 al 50% de pacientes con bacteremia por gram negativos, siendo el tracto genito urinario el sitio de infección más común, seguido por el gastrointestinal y respiratorio, presentando una mortalidad entre el 40-60%, porcentaje que no ha tenido cambio en los últimos años.

Basándose en la experiencia clínica y exámenes de laboratorio, se llegó a la conclusión de que la sepsis no es usual en personas menores de 40 años, excepto en mujeres embarazadas, inmunosuprimidos y en el período neonatal; existen factores preexistentes que influyen de manera adversa en el pronóstico de la sepsis como los antecedentes de antibióticos, antimetabolitos y corticoesteroides, hiperazoemia, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, infección nosocomial, falla hepática, hipoesplenismo y quemados; cier-

tas características clínicas o de laboratorio como la acidosis láctica, niveles sanguíneos elevados de metabolitos de la ciclooxigenasa, niveles subterapéuticos de antibióticos, niveles bajos de anticuerpos circulantes a un antígeno común del núcleo de lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas.

En 1981, el centro de control de enfermedades en E.U.A. investigó 130 casos del síndrome de choque tóxico no menstrual, encontrando que el 68% correspondió a mujeres y que de éstas, el 24% estuvo asociado a una infección vaginal, postparto o postaborto [85]. Se ha visto que el choque séptico es una urgencia obstétrica que amenaza la vida, el embarazo es un factor pre-disponible ya conocido, las patologías más frecuentes en ocasionar choque séptico asociados al embarazo son la pielonefritis, corioamnioitis, aborto séptico y la endometritis.

De 300,000 pacientes estudiadas durante 5 años en E.U.A., 50,000 (20%) correspondieron al servicio de gineco-obstetricia, se encontró 103 hemocultivos positivos, hubo 6 defunciones, 4 de las cuales presentaron choque séptico. Ledger estudió 144 episodios de bacteremia en 139 pacientes del mismo servicio, observando 4 muertes (3%); Weinstein noto una mortalidad de 2.6% en 38 pacientes del servicio de gineco-obstetricia y la comparó con el 42% de mortalidad en el de medicina interna y del 49% del servicio de cirugía [15]. De 1984 a 1986 se llevó a cabo un estudio multiinstitucional sobre el choque séptico durante el embarazo, se revisaron a 10 pacientes, se encontró que la ruptura de membranas con la subsecuente corioamnioitis o endometritis postparto es el mayor factor de riesgo que precede al desarrollo de

choque séptico, seguido por la retención de restos, instrumentación genitourinaria, cirugía cervical o laparotomía, el 80% de las pacientes presentó la sintomatología en el puerperio, se concluyó que el riesgo de mortalidad materna se incrementa considerablemente cuando se asocian complicaciones tales como SIRPA, CID, tromboembolias, edema pulmonar, etc; en esta serie 3 de 10 pacientes presentaron alguna de estas complicaciones falleciendo 2 de ellas [60].

La mortalidad del choque séptico que en las especialidades médicas y quirúrgicas es muy elevada, tiende a ser poco común en obstetricia, se calcula que la incidencia de mortalidad por infección es del 3% en las pacientes obstétricas en comparación al 10-81% de las no obstétricas, se ha sugerido que los factores que influyen favorablemente en las embarazadas son: grupo de edad más joven, naturaleza transitoria de la bacteremia, tipo de organismo patógeno, localización primaria de la infección (pelvis) más susceptible de intervención médica y quirúrgica y ausencia de otras enfermedades de fondo [41].

FISIOPATOLOGIA.

En general la bacteremia es un fenómeno fácilmente resuelto por las personas sanas, sin embargo en circunstancias de inmunodeficiencias, la bacteremia puede inducir una secuencia de cambios que pueden resultar en choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte.

El estímulo que dispara estas anomalías ha sido tema de mucha controversia, aunque la literatura le ha dado mucha importancia a la endotoxina bacteriana, sin embargo esto no explica completamente el mecanismo fisiopatológico de la sepsis.

Con base en estudios recientes se ha demostrado que la endotoxina ejerce sus efectos sobre el huésped a través de la producción por el macrófago de 2 polipéptidos denominados Factor de Necrosis Tumoral (FNT), e Interleucina 1 (Il-1). Estas citocinas, cuando son liberadas en forma rápida y en altas concentraciones, juegan un papel fundamental como mediadoras de los cambios fisiopatológicos que ocurren durante la sepsis, por lo que se han propuesto como las citocinas primarias del choque séptico que inducen a las anomalías hemodinámicas, metabólicas, hematológicas e inmunológicas que se observan en sus diferentes etapas como se demuestra en la figura 8.

MECANISMO DE ACCION DE LOS INMUNOMEDIADORES: Una vez producido, el FNT se une a una amplia variedad de tejidos a través de los receptores celulares específicos, de alta afinidad [3,120].

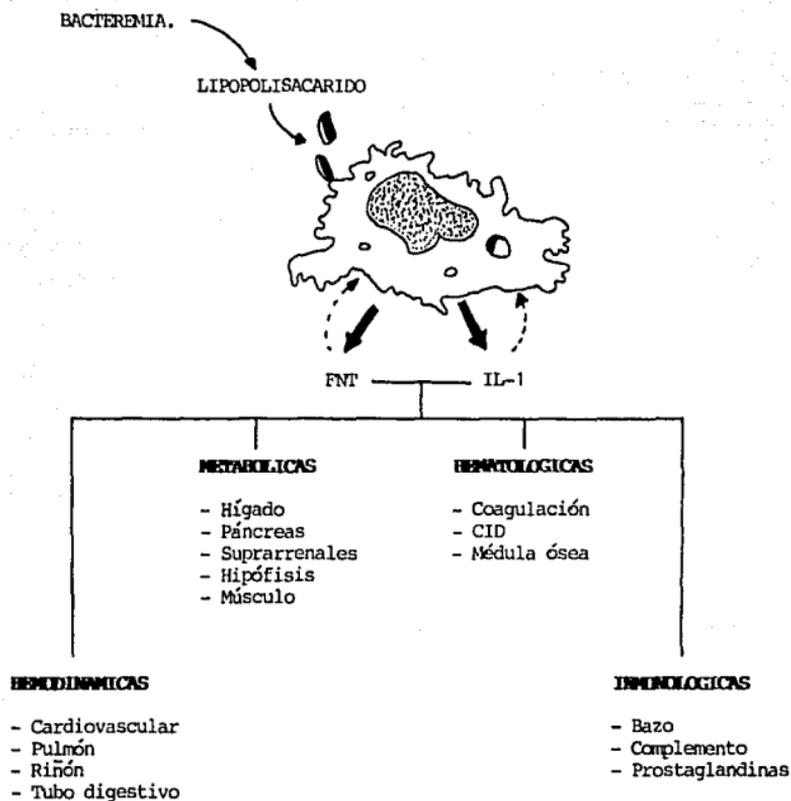


FIGURA 8: Magnitud de acción de las citocinas del choque séptico.

Virtualmente todos los tejidos somáticos, con excepción de eritrocitos, poseen receptores para FNT [8], variando el número de receptores por célula de 100 a 10,000. Es posible que las regiones del FNT que comprenden los aminoácidos 11 a 20 y 121 a 126 estén involucrados en la interacción y que el interferón gamma induce un aumento en el número de receptores para el FNT [119]. La liberación del FNT hacia la sangre durante el período de 30 a 200 minutos después de la infusión del LPS parece ser esencial para la producción de choque, puesto que el pretratamiento con anticuerpos contra FNT bloquea los efectos inducidos por la endotoxina, mientras que la administración de los anticuerpos 215 minutos después, no revierte ninguno de los cambios fisiopatológicos [64,94,120].

Estos datos apoyan el concepto de que el FNT es el mediador principal de los efectos inducidos por el LPS. Sin embargo, los mecanismos celulares específicos de la fisiopatología tisular y sistémica inducidos por el FNT depende tanto de los efectos de la citocina como de la producción de otros mediadores endógenos [4]. Un estudio reciente sugiere que la acción citotóxica mediada por FNT involucra la ribosilación de ADP en las células "blanco" que produce depleción masiva de NAD⁺ intracelular seguida por depleción de ATP. Antes de la muerte celular, se ha observado que el FNT provoca fragmentación rápida de DNA [2,93]. Por otra parte, Laster y cols [85] sugieren que los mecanismos moleculares de citotoxicidad inducida por el FNT son diferentes entre las distintas células "blanco". Los resultados de su estudio indican que el FNT puede generar 2 señales independientes, una nuclear y otra citoplásmica, y que la expresión de la señal citoplásmica es suficiente para lesionar a las células; es decir puede provocar necrosis o muerte

celular programada.

Aunque su presencia es necesaria y esencial [54], el FNT no actúa solo, las circunstancias responsables de su producción y sus propios efectos inducen la liberación de otras citocinas, incluyendo la Il-1, por las células endoteliales y los macrófagos [4,25,53,64,127], la Il-1 sola o en combinación con el FNT estimula la biosíntesis de otras citocinas como la Il-1, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6 y recientemente descubierta la Il-8, que contribuyen al desarrollo de las manifestaciones sistémicas durante la bacteremia [73,75,76, 127].

El medio alterado por ellas parece aumentar la sensibilidad de los tejidos a los efectos del FNT [4] y amplifica la toxicidad endógena y el desarrollo de choque durante la sepsis [73,84,110]. En efecto, la Il-1 potencia los efectos del FNT [27]. Este sinergismo se ha observado en distintos tejidos "blanco" en la respuesta sistémica especialmente, en la generación de hipotensión y del síndrome de fuga capilar, donde la Il-1 y el FNT son altamente sinérgicos [24,27].

Con respecto a las prostaglandinas se ha demostrado en varios estudios [53, 65,116] claramente que están involucradas en la producción de los efectos sistémicos propiciados por el FNT y la Il-1. Kettelhut y cols [53] sugirieron que las prostaglandinas participan como segundos mensajeros al observar que una sola dosis de inhibidores de la ciclooxigenasa proporcionó protección a los animales de experimentación contra los cambios fisiopatológicos inducidos por el FNT.

Estos hallazgos fueron amplificados por Michie y cols [65], al demostrar que el tratamiento con Ibuprofén (inhibidor de la ciclooxigenasa) antes de la administración del LPS previno los síntomas y atenuó la fiebre y respuesta endógena sin afectar los niveles circulantes de FNT. Estos resultados apoyan las observaciones previas y también proponen que la respuesta sistémica inducida por el FNT, en parte, es efectuada a través de la vía de la ciclooxigenasa, al estimular la producción de PGI₂, PGE₂ y del FAP por las células endoteliales y los fibroblastos. Estas sustancias producen las manifestaciones primarias (fase hiperdinámica) del choque endotóxico [53,64,65, 75,110]. Por otra parte se ha demostrado que el FNT es un potente inductor de cisteinileucotrienos y de la liberación de FAP "in vivo" [73,75]; se ha propuesto que estos metabolitos tienen un papel importante como mediadores de la fase tardía del choque séptico [3,8].

Los leucotrienos tienen acciones biológicas significativas en varias áreas [90], el LTB₄, potente quimiotáctico, provoca la emigración de neutrófilos del torrente sanguíneo y su infiltración a numerosos tejidos y órganos, particularmente pulmones, donde la degranulación y liberación de intermediarios reactivos del oxígeno producen lesiones destructivas tisulares a través de la liberación de colagenasa, elastasa y del estallido respiratorio [43,45,48,67,95,97,99,124,126].

Los cisteinileucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) afectan primariamente al músculo liso y a células con capacidad contractil y aumentan la permeabilidad vascular por acción directa sobre la vénula postcapilar [90].

El efecto inicial del LTC₄ es constricción arteriolar, seguida rápidamente por aumento en la permeabilidad y fuga de plasma, que provoca marcada hemoconcentración y efecto hipotensivo duradero. Además, LTC₄, LTD₄, LTE₄ pueden producir hipotensión arterial por acción directa sobre el corazón, ya que los cisteinileucotrienos reducen la contractilidad cardíaca y el flujo sanguíneo coronario [90,116]. Esta acción es característica de la fase tardía (hipodinámica) del choque endotóxico [66], mostrado en la figura 9.

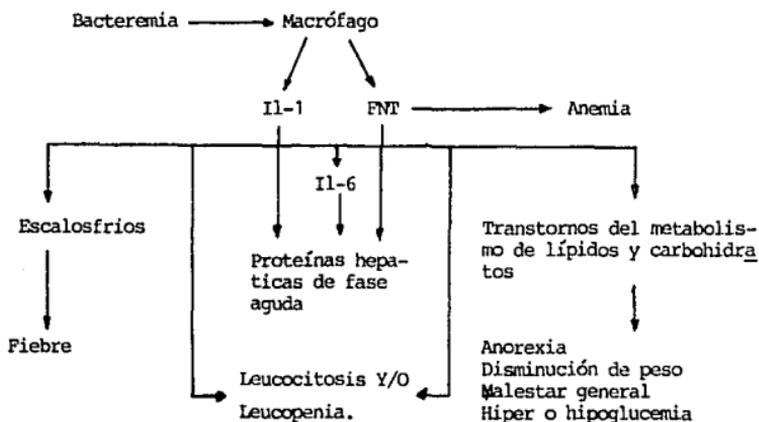


Figura 9: Respuesta del huésped a la bacteremia.

A pesar de que las propiedades del FNT son similares a la Il-1, los receptores para el FNT son diferentes y específicos, y su unión no es afectada por Il-1 [24,70,73]. Por lo tanto, la explicación más probable es que el FNT e Il-1 estimulan mensajes intracelulares similares y alteran el metabolismo celular en una forma semejante.

A nivel celular, la activación de neutrófilos por el FNT involucra múltiples procesos, que incluyen la estimulación de oxidasa de NADPH, salida de calcio y activación de fosfolipasa de la membrana celular [130]. Estas fosfolipasas generan ácido araquidónico libre que puede ser metabolizado vía ciclooxigenasa o 5-lipooxigenasa, con la producción de los potentes mediadores de la inflamación: PG, LT, y lipoxinas [34,90].

Además, la activación de fosfolipasa C por LTB₄ o FAP genera, no solo la utilización de ácido araquidónico libre por las vías ciclooxigenasa y lipooxigenasa, sino también segundos mensajeros intracelulares importantes como fosfato de inositol y diacilglicerol [30,71].

Se han formulado dos hipótesis para explicar los efectos de las PGs inducidos por el FNT e Il-1 [24]: 1.- Se produce una rápida activación de la vía fosfoinosítide, con liberación de fosfoinositol por la unión receptor a la proteína G y la activación de la fosfodiesterasa. La fosfodiesterasa convierte el 4,5-bi-fosfato de fosfotidilinositol a diacilglicerol y trifosfato de inositol. La subsecuente activación de fosfolipasa por trifosfato de inositol y calcio puede conducir a la liberación de ácido araquidónico, la etapa limitante de la velocidad en la conversión de los productos de la ci-

ciclooxigenasa; 2.- La acción de FNT e Il-1 conduce a un incremento directo y rápido de la actividad de fosfolipasa A2 que libera araquidonato de la membrana celular; el araquidonato es convertido a PGE2 por ciclooxigenación, que en el compartimiento extracelular produce fiebre y los otros efectos hemodinámicos agudos descritos [13,24,30,85].

En un estudio reciente sugiere que algunos efectos deletéreos del FNT e interleucina 1 son modulados por mecanismos antagónicos que pueden ser suprimidos por agentes sensibilizantes, específicamente por inhibidores de la síntesis de RNA o proteínas; en ausencia de tales agentes, estos mecanismos antagónicos aumentan en respuesta al FNT e Il-1 y resultan por tanto en desensibilización [122].

CUADRO CLINICO.

1.- RESPUESTA A LA FASE AGUDA:

La respuesta de fase aguda del huésped a la infección, está caracterizada por una serie de reacciones metabólicas coordinadas que involucran diferentes sistemas orgánicos y tisulares; incluye fiebre, leucocitosis, trastornos en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y la respuesta de la fase aguda hepática que se expresa por un cambio profuso en las concentraciones plasmáticas de proteínas derivadas del hígado [81].

a) FIEBRE: Es una de las manifestaciones más comunes del huésped en respuesta a la infección, en la actualidad, se han descrito 3 pirógenos endógenos; el FNT, Il-1 y el interferón alfa, bien demostrados en la fisiopatología de la fiebre, recientemente se ha descrito a otro polipéptido derivado del macrófago denominado péptido inflamatorio del macrófago-1 (MIP-1), capaz de producir fiebre.

El FNT semejante a la Il-1 y al interferón alfa, se han definido como pirógenos endógenos por su capacidad de actuar directamente sobre el hipotálamo específicamente sobre las células endoteliales, aumentando así la producción de prostaglandinas E2 en 30 minutos. En estudios experimentales en donde se administró FNT recombinante en animales de experimentación, se ha observado que este polipéptido produce un segundo pico febril en 3-4 horas, en este tiempo se ha logrado detectar Il-1 en plasma, hallazgo que sugiere que el FNT induce la producción de IL-1 in vivo como se ha demostrado en

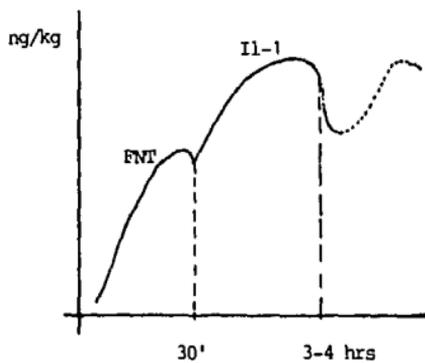
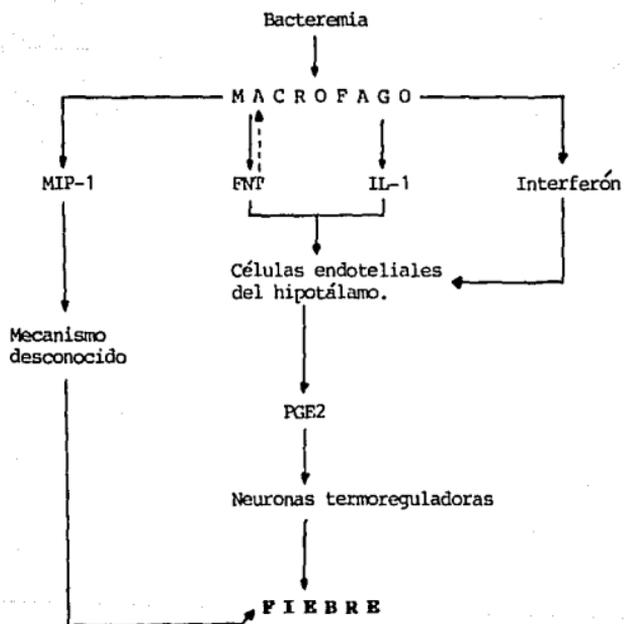


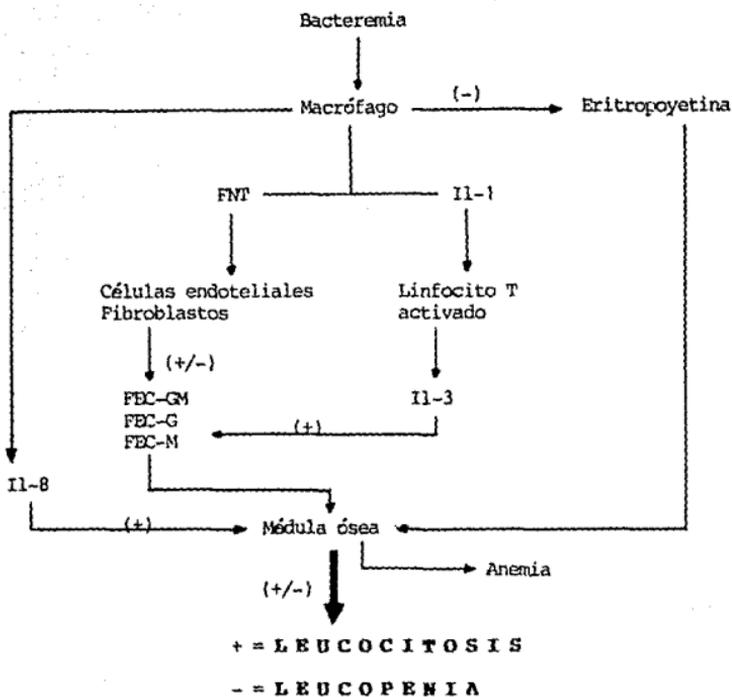
Figura 10: Mecanismo de producción de la fiebre.

otros estudios. La Il-1 comparte la propiedad de producir fiebre por el mismo mecanismo que el FNT y los interferones.

Devatellis y cols describieron recientemente a otro pirógeno endógeno, cuyo mecanismo de acción para la producción de fiebre es independiente de PEG2, y se piensa que su función es independiente también de FNT e Il-1, este polipéptido al que se le ha denominado proteína inflamatoria del macrófago-1 (MIP-1), es producido por estas células y tiene 8 Kd de peso molecular. Este hallazgo ofrece evidencia adicional sobre la posibilidad de una respuesta febril en las pacientes sépticas, no mediada por prostaglandinas y podría explicar la incapacidad de las drogas antipiréticas que inhiben a las prostaglandinas para disminuir la fiebre observada en esta condición clínica. No obstante los centros termorreguladores y neuroendócrinos en el hipotálamo, pueden estar expuestos no solamente a las citocinas del torrente sanguíneo, sino también a las elaboradas localmente por células fijas en estrecha relación anatómica (endotelio vascular, células gliales y astrocitos), como se presenta en la figura 10.

La interleucina-1 a 50 ng/Kg induce fiebre y esto se ha tomado como valor pronóstico.

b) LEUCOCITOSIS: El FNT ha demostrado ser un regulador de la hematopoyesis in vitro al provocar una respuesta dual: liberación del GM-CSF por el macrófago, células endoteliales, fibroblastos y linfocitos T activados (este último en respuesta a la Il-1, produce otra citocina, la Il-3 que en combinación con GM-CSF que tiene un potente efecto estimulador en la producción de



FNT= Factor de necrosis tumoral.

Il-1= Interleucina 1

Il-3= Interleucina 3

FEC-GM= Factor estimulante de colonias- granulocitos y macrófagos.

FEC-G= Factor estimulante de colonias- granulocitos.

FEC-M= Factor estimulante de colonias- macrófagos.

Il-8= Interleucina 8.

Figura 11: Mecanismo de producción de la leucocitosis en la sepsis.

leucocitos por la médula ósea), e inhibición directa de la hematopoyesis al disminuir la expresión del GM-CSF, G-CSF, M-CSF y eritropoyetina.

Ambos efectos, estimulador e inhibidor, podrían explicar la granulocitosis, granulocitopenia y anemia en los enfermos con choque séptico en los distintos momentos de su evolución. La anemia esta caracterizada por hipoproducción y en consecuencia disminución de la masa de eritrocitos sin aumento en el número de reticulocitos circulantes. Se ha demostrado que FNT e Il-1 inducen la producción de una monocina humana con actividad quimiotáctica para neutrófilos, la Il-8 podría ser la promotora de la granulocitosis temprana observada durante la sepsis, como se observa en la figura 11.

c) TRASTORNO EN EL METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBOHIDRATOS: En el tejido adiposo, el FNT tiene la capacidad de suprimir las enzimas lipogénicas clave: lipasa de lipoproteína (LPL), carboxilasa de acetil-CoA y sintetasa de ácidos grasos, enzimas unidas a la membrana que depuran los lípidos circulantes y son cruciales para su depósito normal [59]. Estas enzimas son suprimidas específicamente a nivel transcripcional por la acción del FNT, que inhibe la biosíntesis de moléculas de RNA_m específicas de distintos adipocitos y previene la diferenciación morfológica de los preadipocitos [66,106,111], lo que produce aumento de los niveles séricos de triglicéridos. La supresión de estas enzimas anabólicas, forman la base bioquímica de la capacidad del FNT para completar el almacén lípido del organismo y contribuye a la emaciación observada en los enfermos con sepsis que no es revertida a pesar de un aporte calórico adecuado [57,77].

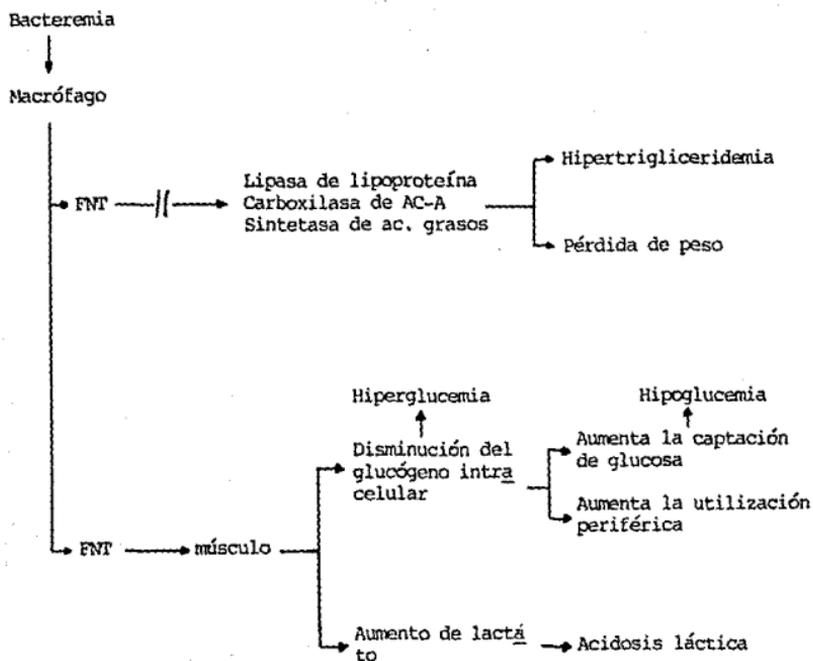


Figura 12: Mecanismo de producción en el trastorno de lípidos y carbohidratos.

Las fluctuaciones en la concentración sérica de glucosa, observadas después de la infusión de FNT recombinante en modelos experimentales, consisten en hiperglucemia significativa, seguida de una profunda hipoglucemia [53,74, 109]. Esta fluctuación se observa en el 40% de los enfermos sépticos.

Lee y cols [59], al estudiar los efectos del FNT y otras citotoxinas sobre el metabolismo de la glucosa en la línea 6 de células musculares, observaron que ocurre una depleción rápida del glucógeno intracelular y un incremento concomitante del lactato y de 2,6-difosfato de fructuosa. La depresión de glucógeno intracelular va seguida por un aumento en la captación de glucosa como respuesta al incremento en el número de transportadores específicos de D-glucosa, tanto en el plasma como en las fracciones microsomales. Una posible explicación para el incremento de transportadores es que el FNT activa un mecanismo que disipa la energía de la célula, lo que conduce a la pérdida de energía acumulada y a la demanda de más glucosa. La energía consumida en las células musculares inducida por FNT quizá tienda a revertir el potencial de membrana a lo normal. Es probable que la utilización incrementada de glucosa en respuesta al FNT sea análoga al aumento en su utilización periférica que se asociaría con la hipoglucemia observada en la fase tardía de la endotoxemia [59,66] como se muestra en la figura 12.

d) RESPUESTA DE FASE AGUDA HEPÁTICA: Inicialmente, en distintos experimentos se demostró que la interleucina-1 es capaz de producir esta respuesta. Posteriormente, los resultados del estudio de Perimutter, Dinarello y cols. [81], indicaron que el FNT tiene efectos similares sobre la función hepática, al modular cambios en la expresión genética de los mediadores de la res

puesta hepática de fase aguda. La actividad de las 2 citotoxinas es aun más interesante ya que de manera individual y reconocidas por distintos receptores sobre la superficie del hepatocito, regula genes específicos en dirección positiva (aumento del factor B de la properdina C3, glucoproteína acida alfa-1, alfa 1 antitripsina) y negativa (disminución de albúmina y transferrina) [24,70,96].

Hay evidencia de que el mecanismo de regulación se lleva a cabo a nivel transcripcional de RNAm, aunque son necesarios nuevos estudios para comprobarlo. Además, no se excluye que otros mediadores estén involucrados: la Il-6, un factor estimulador de hepatocitos, es el candidato más probable [58,76,81]. La Il-1 tiene la capacidad de inducir en los hepatocitos la síntesis de un espectro de proteínas de fase aguda, que incluyen amiloide A sérico (SAA), proteína C reactiva, hepatoglobulina, ceruloplasmina, fibrinógeno y varios factores de la coagulación [26]. Al mismo tiempo disminuye los niveles de albúmina y la síntesis de transferrina [70]. Existe evidencia de que la Il-1 regula la síntesis de esta proteína a nivel de transcripción de RNAm [27].

La Il-1 estimula la biosíntesis de la proteína C3 del complemento, alfa 1 antiquimiotripsina, alfa 1 glucoproteína ácida y del inhibidor de la alfa 1 tripsina [24]. Además, tiene efecto sobre el metabolismo hepático: deprime la actividad del metabolismo de drogas dependientes del citocromo P-450 hepático [37], lo que explica la alteración de la depuración y eliminación de las drogas en los enfermos con sepsis. La respuesta del hígado a la Il-1 también incluye la síntesis de metaloproteínas que unen al hierro y zinc sé

ricos con la consecuente hipoferrremia e hipozincemia que dificulta el crecimiento bacteriano, particularmente durante la fiebre y contribuyen como mecanismo de defensa inespecífico a la infección [26].

El hallazgo de la Il-1 es un inductor potente de Il-6, un factor estimulante de los hepatocitos (Il-6 o HSF), sugiere que su capacidad para inducir la biosíntesis de proteínas hepáticas de fase aguda es medida por ésta molécula como se muestra en la figura 13.

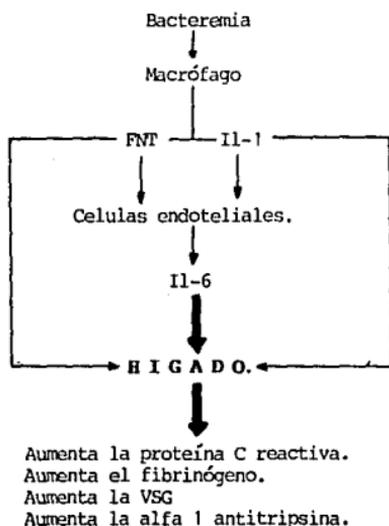


Figura 13: Respuesta a la fase aguda hepática.

2.- CHOQUE SEPTICO.

Tradicionalmente la progresión de los cambios hemodinámicos observados en la sepsis se ha dividido en 2 etapas: a) de gasto alto (choque caliente o estado hiperdinámico) y b) de gasto bajo (choque frío o hipodinámico).

Para diferenciar la respuesta hemodinámica del huésped al estado séptico y no séptico, Siegel y Cerra describieron 4 estados:

Estado A: Es la respuesta normal al estrés, que es un estado hiperdinámico observado tanto en el estrés no séptico (trauma, cirugía) como en la etapa temprana (compensada) de la sepsis. Está caracterizada por un incremento de la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, contractilidad miocárdica y consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$), sin trastornos en el equilibrio ácido-base.

Estado B: Respuesta anormal observada en pacientes con sepsis grave (descompensados), se caracteriza por un tono vascular disminuido (resistencia vascular sistémica baja) que es desproporcionado al incremento del gasto cardíaco. Hay evidencia de una disminución en la extracción de oxígeno ($\dot{E}O_2$) que produce una estrecha diferencia en el contenido arterio-venoso. Se observa acidosis metabólica.

Estado C: Es esencialmente el estado B con acidosis respiratoria superpuesta, es característico del choque séptico profundo con disminución de TA a pesar del gasto cardíaco normal o incrementado. La recuperación es improbable con el apoyo tradicional.

Estado D: Representa falla miocárdica primaria inducida por el estado séptico e incluye gasto cardíaco disminuido, resistencia vascular sistémica aumentada, amplia diferencia A-V, y reducido VO₂. Los enfermos con cardiopatía preexistente, desarrollan inicialmente el estado D sin pasar por los anteriores como se muestra a continuación.

RESPUESTA HEMODINAMICA AL ESTRES.

Respuesta estres	BP	CI	SVR	CTD	AVD	VO ₂	Alteraciones acido-base
Estado A	N,D	I	N,D	I	N,I	I	Ninguna
Estado B	N,D	I,GI	D,GD	I,GI	D	D	Ac. metabólica
Estado C	D,GD	I,N	GD	I	N,I	D	Ac, met y resp.
Estado D	D,GD	D,GD	N,I	D	I	D	Ac. metabólica

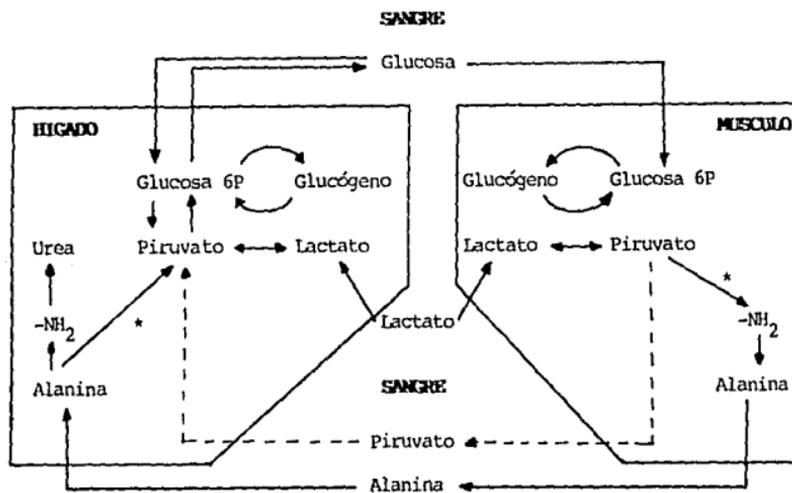
BP= Presión arterial, CI= índice cardíaco, SVR= resistencias vasculares sistémicas, AVD= diferencia arterio-venosa de oxígeno, VO₂= consumo de oxígeno N= normal, D= disminuido, GD= grandemente disminuido, I= aumentado, GI= muy aumentado, CTD= contractilidad.

Con respecto a la respuesta metabólica hay 2 grandes escuelas de pensamiento para explicar estos cambios inducidos por la sepsis; la escuela hormonal que piensa que el estímulo séptico induce ciertas respuestas hormonales que a su vez causan las anomalías metabólicas observadas; y la escuela del déficit de energía que postula un defecto metabólico en la periferia (músculo esquelético) que es inducida por el proceso séptico e inicia y perpetúa un trastorno en la utilización de los sustratos; teoría más viable en la actualidad y que será explicada a continuación:

El inicio de la sepsis produce un defecto en el metabolismo normal de los sustratos postulándose distintos mecanismos como el de las cininas, reflejos neurales y mediadores proteícos (FNT, Il-1), tanto el FNT y la Il-1 inducen una incapacidad secuencial y progresiva para utilizar glucosa, grasa y finalmente las proteínas como una fuente de energía. Inicialmente este defecto se expresa en tejidos periféricos como el músculo esquelético, y sirve para desviar a los sustratos de un metabolismo oxidativo con producción de energía hacia un metabolismo anaerobio y gluconeogénesis, ciertas hormonas inducidas por los inmunomediadores (catecolaminas, glucagon, insulina y glucocorticoides) participan en este proceso. El déficit periférico si es grave o prolongado induce una alteración en el metabolismo de los órganos centrales (hígado, riñón, corazón, pulmones y cerebro) que si no es revertido, progresan al síndrome de falla multiorgánica sistémica. Notablemente la secuencia de anomalías metabólicas observadas por la sepsis prolongada se ha correlacionado con los cambios hemodinámicos que son los inductores de los cambios metabólicos.

Hay estudios que la incapacidad del músculo esquelético para oxidar en forma efectiva la glucosa en el estado séptico, se relaciona a un bloqueo metabólico a la entrada del piruvato obtenido de la glucosa hacia el ciclo de Krebs. Como resultado el piruvato tiende a acumularse, que a su vez se equilibra con niveles incrementados de lactato. Los niveles de lactato son progresivamente mayores conforme evoluciona el estado séptico. Esta es la causa de la acidosis láctica, del choque séptico y va acompañada por un cociente piruvato-lactato normal, en contradicción a los estados asociados con un déficit de perfusión (choque cardiogénico, hipovolémico), en los cuales el

cociente lactato-piruvato está incrementado. Por lo tanto aunque el flujo de glucosa al músculo esquelético está incrementado, la glucosa no se utiliza sino que es reciclada como lactato en el ciclo del ácido láctico (ciclo de Cori) y como alanina en el ciclo alanina-glucosa. La alanina y el lactato sirven como sustratos gluconeogénicos mayores correlacionando los niveles de alanina en plasma con la cantidad de gluconeogénesis observada, como se muestra en la figura 14.



* Transaminación.

Figura 14: Ciclo de Cori.

En sistemas de experimentación de animales, las alteraciones hemodinámicas producidas por el FNT, son inicialmente, hipotensión arterial en dos fases: un primer descenso de la presión arterial media de 45 a 100 minutos después de la administración de LPS y una segunda declinación de los 100 a 500 minutos [64]; disminución de la presión capilar pulmonar, disminución de la resistencia vascular sistémica y aumento transitorio del gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca [108,112]. Sin embargo, posteriormente el FNT u otro factor humoral relacionado o inducido por él, reduce la contractilidad cardiaca con disminución progresiva e inexorable del gasto cardiaco, a pesar de los niveles marcadamente aumentados de catecolaminas circulantes; provoca la liberación de factores relajantes del endotelio ocasionando hipotensión arterial grave [79], induce el depósito de fibrina en la microcirculación y produce necrosis hepática focal con aumento de los PMN marginados en los capilares y sinusoides [64]. Estas alteraciones agravan, perpetúan el choque y lesiona órganos vitales; conducen a insuficiencia renal, edema pulmonar, hipoxia, edema cerebral y en general, a hipoperfusión tisular con la consecuente isquemia que se traduce clínicamente en falla multiorgánica y muerte.

El Dr Mizock a propuesto 3 patrones metabólicos de estres séptico con base en la correlación que existe entre las alteraciones hemodinámicas previamente descritas y los trastornos metabólicos observados, mostrandose a continuación.

PATRONES METABOLICOS DEL ESTRÉS SEPTICO Y ESTADO DE SEPSIS.

ESTRES NO SEPTICO	AVD	VO2	GLJ	L/P	I/GLUCO	R/INSU	ALA	BCAAs	AAU	AAA	BOB/ACAC	UREA
	N	I	N, I	N/N	N/N, I/I	-	D	D	D	D	N/N	N
ESTADO A	N, I	N, I	N, I	I/I	I/GI	+	I	N	I	I	I/N	I
ESTADO B	D	D	I	GI/GI	I/GI	+	GI	I	GI	GI	GI/N	GI

AVD= Diferencia arterio venosa.

VO2= Consumo de oxígeno.

GLJ= Glucosa.

L/P= Lactato/piruvato.

I/GLUCO= Insulina/glucagon.

R/INSU= Resistencia a la insulina.

ALA= Alanina.

BCAAs= Aminoácidos de cadena ramificada.

AAU= Aminoácidos ureagénicos.

AAA= Aminoácidos aromáticos.

BOB/ACAC= Betahidroxitiratos/acetacetato.

N= Normal.

I= Incrementado.

D= Disminuido.

GI= Grandemente incrementado.

Durante el estrés séptico (y en ausencia de hepatopatía subyacente grave) los niveles de los aminoácidos de cadena ramificada, aminoácidos ureagénicos (prolina), aminoácidos con sulfuro (metionina), aminoácidos aromáticos (fenilalanina) son bajos comparados con los de una persona en ayuno lo cual refleja una utilización incrementada y una disminución en la liberación de aminoácidos de cadena ramificada por el músculo esquelético así como un aumento en la captación y uso deficiente de los otros aminoácidos por el hígado.

En los enfermos con sepsis compensada (estado A) se observa elevaciones sustanciales en los niveles de aminoácidos aromáticos, que contienen sulfuros y ureagénicos, cuando son comparados con el estado anterior y personas en ayuno. Los niveles de aminoácidos de cadena ramificada permanecen bajos en relación a sujetos en ayuno y altos en comparación al estado anterior.

Esto se interpreta como una alteración en la utilización de algunos aminoácidos y en uso continuo de los de cadena ramificada como fuente de energía, alteración que se debe a disfunción hepática observada durante la sepsis temprana.

La transición del estado séptico al estado B descompensado se relaciona a la extensión del déficit de energía periférica y la afección hepática (la FOMS tiene como característica central la disfunción hepática). Como resultado el hígado tiende a ser incapaz de normalizar la carga de aminoácidos que recibe, consecuentemente los niveles incrementados de todos los aminoácidos se hacen prominentes incluyendo los aminoácidos de cadena ramificada,

que reflejan una extracción hepática reducida e incremento en la proteólisis periférica. Los pacientes con sepsis que tienen altas concentraciones de aminoácidos aromáticos y con sulfuro o altas concentraciones de prolina tienen una mortalidad mayor.

Una consecuencia relacionada a la disfunción hepática es la disminución del cociente de aminoácidos de cadena ramificada/aminoácidos aromáticos con aumento en la producción (a través del metabolismo incompleto) de falsos neurotransmisores como la octopamina. Se ha especulado que ésta es la causa de la encefalopatía característica de los pacientes con sepsis grave. La progresión de la sepsis se caracteriza también por un aumento de los niveles de urea que se relaciona al metabolismo de grandes cantidades de nitrógeno producidos por el espacio gluconeogénico, como se muestra a continuación.

Con base en lo anterior actualmente existe suficiente evidencia para establecer que el mecanismo fisiopatológico del choque séptico se relaciona a las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que son producidas por inmunomediadores como consecuencia de un estímulo séptico prolongado, conduciendo a un síndrome denominado falla orgánica múltiple sistémica, consecuencia final y causa de muerte en el choque séptico.

3.- FALLA ORGANICA MULTIPLE SISTEMICA.

Es el evento final producto de las interacciones entre los inmunomediadores los polimorfonucleares y las células endoteliales y resulta de la falla del huésped para utilizar efectivamente los sustratos para producir energía en forma de ATP y también como falla en la síntesis de proteínas. Clínicamente se ha definido en 3 fases:

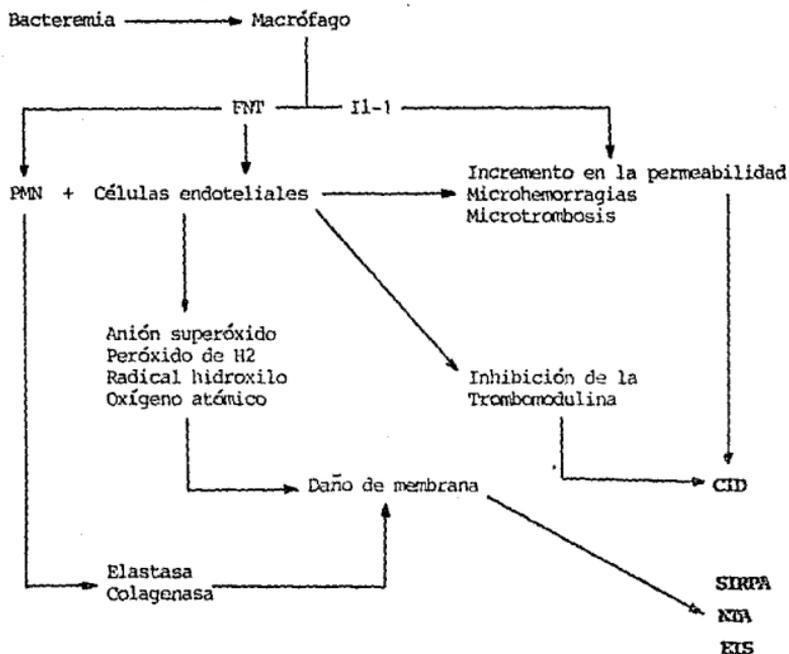
FASE 1: Consiste de hallazgos sugestivos de sepsis, falla pulmonar e hipoxemia, la mayoría de los pacientes sobreviven si son intensamente apoyados.

FASE 2: Caracterizada por la aparición de disfunción hepática manifestada por ictericia e hipoalbuminemia, trastornos de la conciencia, anemia, úlceras de estrés, alteraciones en la cicatrización de heridas quirúrgicas.

FASE 3: Caracterizada por falla biventricular sin respuesta a los agentes inotrópicos ni al apoyo con volumen. Está típicamente asociado con edema pulmonar, atelectasia y bronconeumonía. Finalmente se observan CID, hipotensión y asistolia.

Algunas observaciones en esta secuencia de cambios merecen mencionarse tales como que en contraste con los estados de bajo flujo (cardiogénico, hipovolémico) es difícil mostrar que una vigilancia hemodinámica meticulosa afecta el resultado. Este hecho refleja la naturaleza metabólica del proceso en segundo lugar, la hepatopatía y la sepsis pueden ser patológicamente sinérgicas, posiblemente como producto de una reserva metabólica disminuída, en tercer lugar, más del 30% de la falla multiorgánica sistémica nunca presentan bacteremia durante el curso de su enfermedad a pesar de los hallazgos que son altamente sugestivos de infección. Estos hechos reflejan la

naturaleza relacionada al propio huésped de este proceso donde la presencia del agente infeccioso no es necesario (para la progresión del estado de choque), por lo tanto la FOMS es un síndrome que cuando es visto en términos de las anomalías metabólicas y hemodinámicas es mejor comprendido como la última expresión de los mecanismos inmunopatogénicos del choque séptico, como se muestra en la figura 15.



CID= Coagulación intravascular diseminada
 SIRPA= Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
 NTA= Necrosis tubular aguda
 EIS= Enteritis isquémica segmentaria

Figura 15: Esquemización de la producción de la falla orgánica múltiple.

El FNF activa a los polimorfonucleares (PMN) al aumentar su adherencia a las células endoteliales [4,76,95], inhibe su emigración [64,76], estimula la degranulación y favorece la producción de intermediarios reactivos del oxígeno [67]. Este último efecto se logra por la activación de la vía alterna del monofosfato de hexosa, del ciclo de la glutatión reductasa-glutatión peroxidasa y la activación de una oxidasa de la membrana dependiente del fosfato de nicotinadeninucleótido reducido (NADPH). La oxidasa reduce al oxígeno molecular con lo que se forma anión superóxido (O_2^-), que a su vez se une a un hidrógeno y se transforma en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El O_2^- y el H_2O_2 pueden interaccionar para dar origen al radical hidroxilo OH^- y al oxígeno atómico (1O_2) [42,43,48,67,97,100]. A este fenómeno se le ha denominado el "estallido respiratorio" y está implicado en el daño producido a membranas biológicas y por lo tanto, en la patogénesis del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) lesión tisular periférica, etc [67,99]. Además, la activación de los PMN provoca liberación de elastasa, proteasa neutra que lesiona al parénquima pulmonar y a la célula endotelial [97], expone receptores para fibrinógeno sobre la superficie plaquetaria [56], reduce el número de sitios de unión a plaquetas, altera otras proteínas de la coagulación [14], degrada la fibronectina y actúa como potente enzima fibrinogenolítica y fibrinolítica [124]. Cuando actúa con las células endoteliales produce reorganización, elongación celular, redistribución de sus filamentos de actina y pérdida del sustrato de fibronectina [64,101], altera las propiedades hemostáticas del endotelio vascular al inducir actividades procoagulantes semejantes al factor tisular [3,4,69], probablemente por aumentar la expresión de trombospodina endotelial [40] y disminuir la expresión del receptor de trombina presente sobre la superfi-

cie celular, la trombomodulina, que funciona como un poderoso inhibidor de la formación de trombos en múltiples sitios dentro de la cascada de la coagulación [35,69,110]. Ambos efectos pueden provocar coagulación intravascular diseminada (CID) [3], aumento de la expresión del inhibidor de la activación del plasminógeno [64], aumento en la adherencia del PMN al endotelio y producción de intermediarios reactivos del oxígeno [67,76,95,126], e inducción de la producción de $IL-1$ por el endotelio vascular [25,84]. El secuestro de líquidos acompaña y contribuye invariablemente al choque endotóxico [3].

El FNT produce hemoconcentración por una rápida contracción del volumen plasmático, debida en parte, a lesión endotelial que permite la fuga del plasma, agua y electrolitos al espacio extravascular [53,87,126]. Se ha demostrado que el FNT produce despolarización de las células musculares al disminuir la diferencia de potencial transmembrana en reposo [107,110], este fenómeno aumenta la permeabilidad del sodio y agua, no compensado por la ATP asa dependiente de sodio y potasio responsable del mantenimiento del gradiente electroquímico, lo que produce aumento de agua y sodio y depleción de potasio intracelulares, estas condiciones conducen a la expansión del volumen intracelular, donde son finalmente depositados líquidos y electrolitos en el choque endotóxico [3,110].

En los pulmones, el FNT produce alteraciones en la función de las células epiteliales y endoteliales de la unidad respiratoria distal, que incrementa la permeabilidad capilar, fuga y hemorragia alveolar sin aumento de la presión en la aurícula izquierda o arteria pulmonar [99]. Es probable que estos efectos sean producto de una acción selectiva directa o indirectamente

por el FNT sobre la capacidad funcional de los macrófagos alveolares, que responden con un aumento en la producción de los intermediarios reactivos del oxígeno (H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , 1O_2), del factor de crecimiento de fibroblastos y de $Il-1$ [10,21,100]; además provoca marginación de CMN en el lecho microvascular con liberación de proteasas neutras y producción de intermediarios reactivos del oxígeno [67,87,124]. Estos eventos pueden ser un mecanismo importante que expliquen algunos de los aspectos del curso, duración o resultado del SIRPA asociado con sepsis por gram negativos [21].

La enteritis isquémica segmentaria es una entidad que con frecuencia se asocia al choque endotóxico [4,62,87], se ha observado que el factor activador de plaquetas (FAP), un fosfolípido endógeno producido por macrófagos, leucocitos, PMN y células endoteliales [47] y que normalmente se encuentra en pequeñas cantidades en el intestino, es capaz de inducir coagulación intravascular de la microcirculación, ser quimiotáctico para PMN, generar intermediarios reactivos del oxígeno [106,126] y en consecuencia provocar lesiones necróticas en la pared intestinal [62,67,97,107,124]. Hay evidencia experimental que el FNT y/o $Il-1$ incrementan la producción de FAP durante la sepsis [3,4,110]. Además, la enteritis isquémica segmentaria inducida por sepsis, puede ser prevenida mediante el pretratamiento con antagonistas del FAP. Los macrófagos y las células endoteliales son las posibles fuentes celulares del FAP [47].

En el sistema nervioso central, la $Il-1$ produce proliferación de células gliales en el cerebro y puede actuar como neurotransmisor al incrementar los niveles de AMPc [27]; induce anorexia transitoria [111], somnolencia y

disminución de la percepción del dolor [70,91] e induce la liberación de varios péptidos hipofisarios e hipotalámicos, tales como opiáceos endógenos, hormona liberadora de corticotropina, adrenocorticotropina y somatostatina [27].

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de choque séptico debe de sospecharse en pacientes con historia previa de factores de riesgo ya conocidos o antecedentes de procedimientos quirúrgicos recientes y que desarrollen los siguientes criterios o manifestaciones clínicas propuestas por diversos autores:

- 1.- Evidencia de infección (con cultivos positivos, aunque un cultivo negativo no excluye el diagnóstico de choque séptico).
- 2.- Fiebre mayor de 38 grados o hipotermia menor de 35°C.
- 3.- Taquicardia arriba de 90 latidos por minuto.
- 4.- Taquipnea arriba de 20 por minuto.
- 5.- Al menos una de las siguientes manifestaciones de perfusión inadecuada de órganos o disfunción orgánica:
 - a) Alteración en el estado mental (en relación a su estado mental basal).
 - b) Hipoxemia (paO_2 menor de 75 mmHg al aire ambiente) sin enfermedad pulmonar agregada.
 - c) Lactato elevado.
 - d) Oliguria menor de 0.5 ml/Kg/hr o de 30 ml/hr.
- 6.- Disminución sostenida en la presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una caída de 40 mmHg de la tensión arterial basal por al menos una hora con reemplazo de volumen adecuado.

Los datos de laboratorio en el choque séptico varían y dependen en muchos momentos de la causa y etapa del choque, los exámenes de laboratorio necesarios para realizar una valoración adecuada de la paciente son los siguientes: Biometría hemática completa con plaquetas, grupo y Rh, perfil de coagu

lación, gases en sangre arterial, nivel de lactato sérico, electrolitos y química sanguínea completa, presión coloido-osmótica, exámen general de orina con tinción de gram y cultivo, hemocultivo con tinción de gram, cultivo de focos infecciosos sospechados, Rx de tórax, serie abdominal y Rx de pélvis, ultrasonografía en busca de un foco séptico.

El hematocrito con frecuencia está elevado, pero cae a valores normales o subnormales cuando se repone el déficit de volumen, habitualmente hay leucocitosis de 15-30,000 por mm^3 , con desviación a la izquierda. Sin embargo algunas pacientes pueden tener leucocitos normales o leucopenia, usualmente existe trombocitopenia y los tiempos de coagulación pueden encontrarse anormales, lo que refleja un consumo de los factores de la coagulación. El exámen de orina no muestra anomalías específicas, inicialmente la densidad es alta lo que conjuntamente con la medición de osmolaridad plasmática traduce falla prerrenal con elevación de urea y creatinina y depuración disminuida de creatinina. El patrón de electrolitos varía considerablemente pero con tendencia a la hiponatremia, el potasio sérico puede estar alto, bajo o normal. La concentración de bicarbonato baja y el lactato sanguíneo se eleva por lo que el pH bajo y un lactato alto es de un valor muy confiable de la perfusión tisular inadecuada.

En la fase temprana del choque séptico hay alcalosis respiratoria manifestada por pCO_2 bajo y pH arterial alto como mecanismo compensador de la anoxemia progresiva y acidemia láctica. Conforme el choque séptico progresa se desarrolla acidosis metabólica. En el choque séptico no tratado, los hemocultivos deberían revelar el agente causal, pero la bacteremia puede ser in

termitente por lo que los hemocultivos pueden ser negativos, en un estudio reciente sobre el choque séptico durante el embarazo [60], el 60% de los hemocultivos realizados resultaron positivos, sin embargo el 20% tuvieron cultivos positivos en placenta y/o leche materna y no en los hemocultivos, por lo que hay que tenerlos en cuenta para la búsqueda del agente causal. Además hay que tener en mente que muchas pacientes pudieron haber recibido antibióticos enmascarando el diagnóstico bacteriológico. En base a estos hallazgos siempre hay que pensar en los parámetros hemodinámicos y ventilatorios en el embarazo, que en un momento dado podrían confundir al clínico en su valoración, estos parámetros se representan a continuación:

PARAMETROS	NO EMBARAZADAS	EMBARAZADAS	SEPSIS.
PVC *	1 a 10 mmH ₂ O	Sin cambios	6 + 5
PAP *	9 a 16 Torr	Sin cambios	Aumentado
PPC *	3 a 18 Torr	Sin cambios	10 + 6
G.C. *	4 a 7 litros	Arriba un 30-45%	7.8 + 2
RVS *	770-1500 dinas/cm ⁻⁵	Abajo 25%	885 + 253
RVP *	20-120 dinas/cm ⁻⁵	Abajo 25%	Aumentado
pO ₂ arterial	90-95 Torr	104-108	Disminuido
pCO ₂ arterial	38-40 Torr	27-32	Aumentado
pH arterial	7.35-7.40	7.40-7.45	Disminuido
Dif. A-V de O ₂	4-5.5 Torr	Abajo o normal	Aumentado
Consumo de O ₂	173-311 ml/min/m ²	249-331	Disminuido
PAM *	93 Torr	Normal	66 + 5
Frec. cardiaca	70 x'	Normal	114 + 28

* (PVC= presión venosa central, PAP= presión arterial pulmonar, PPC= presión pulmonar en cuna, GC= gasto cardiaco, RVS= resistencia vascular sistémica, RVP= resistencia vascular pulmonar, PAM= presión arterial media)

Estudios previos realizados sobre el choque endotóxico, demostraron la utilidad de la prueba de Limulus en el diagnóstico de choque endotóxico así como en su correlación pronóstica [19,61,92] no obstante durante los últimos 10 años han ocurrido considerables progresos en el desarrollo de técnicas para detectar endotoxina en muchos tipos de muestras y líquidos corporales.

En la actualidad estos sistemas de diagnóstico son ya aplicables para su uso clínico rutinario, encontrando desventaja de la prueba de limulus, particularmente en su uso diagnóstico ya que puede ser activado por sustancias distintas a la endotoxina como el factor estimulante de colonias o derivadas de heparina, por lo que se han ideado técnicas como el procedimiento cromogénico y más recientemente el desarrollo de anticuerpos monoclonales como determinantes del lípido A, que conjuntamente con el procedimiento cromogénico ayuda a estimar la endotoxina por gram negativos y obtener resultados clínicamente relevantes en el paciente septicémico.

Con la reciente evidencia de la implicación de los inmunomediadores FNT e Il-1 en la patogénesis del choque séptico, el abordaje diagnóstico debe de incluir la determinación de los niveles séricos de estas citocinas mediante las técnicas de ELISA, radioinmunoanálisis y Western-Blot, ya que se han correlacionado en proporción directa con el pronóstico y resultado de choque séptico como se ha demostrado en varios estudios [45,113].

TRATAMIENTO.

A pesar del desarrollo de numerosos medicamentos antibióticos de amplio espectro y el tratamiento de reanimación del choque séptico, éste ha permanecido asociado con una alta mortalidad. El choque séptico es una urgencia médica en la que un retardo para restaurar en forma rápida la circulación orgánica vital puede dar como resultado falla del órgano o muerte del paciente, por lo que el abordaje terapéutico debe de instaurarse en forma inmediata de la siguiente forma:

a) Terapéutica antimicrobiana.

Los antimicrobianos pueden iniciarse en forma empírica usando dosis máximas de medicamentos de acuerdo al funcionamiento renal o hepático en un enfermo con factores de riesgo de choque séptico y que presente algún criterio o manifestación de bacteremia. El esquema empírico de antimicrobianos debe de cubrir a los bacilos gram negativos, hasta que los cultivos identifiquen al germen causal y, entonces, evaluar el cambio o suspensión de alguno. Se han recomendado combinaciones sinérgicas de antibióticos como las siguientes

- 1.- Piperacilina o ticarcilina + amikacina,
- 2.- Ceftazidina + clindamicina o metronidazol,
- 3.- Cefalotina + amikacina,
- 4.- Penicilina + amikacina + metronidazol o clindamicina,
- 5.- Penicilina + aminoglicosido + metronidazol,
- 6.- Penicilina + aminoglicosido,
- 7.- Ampicilina + amikacina; se puede agregar dicloxacilina o vancomicina.

b) Tratamiento de sosten.

1.- Ventilatorio: Debido a que el choque séptico cursa generalmente con hipoxemia, es esencial establecer una vía aérea para incrementar la fracción inspirada de oxígeno sea por puntas nasales, mascarilla o intubación endotraqueal, en caso necesario. Hay un consenso general en emplear el apoyo respiratorio con un respirador volumétrico en forma temprana para evitar la acidosis e hipoxia.

2.- Reemplazo de volumen: En la sepsis se requiere la restauración de un volumen intravascular efectivo, vigilado fácilmente por un catéter como el de Swan-Ganz o el catéter de presión venosa central. Deben mantenerse las presiones de llenado de cavidades derechas a niveles relacionados con los índices cardiacos óptimos ya que la mayoría de las pacientes que presentan esta enfermedad son mujeres jóvenes sin enfermedad cardiaca subyacente, tomando como parámetro óptimos la presión pulmonar en cuña menor de 20 Torr o la PVC dentro de 12-14 cmH_2O .

Los líquidos que pueden utilizarse son sangre, plasma u otros coloides como Haemacel, albúmina, dextran; y soluciones electrolíticas apropiadas (cristaloides). Actualmente continúa el debate acerca del empleo de líquidos cristaloides o coloides. Entre las ventajas de los coloides está la observación de que se logran las presiones deseadas del llenado más rápidamente y se sostienen por más tiempo, las desventajas son que los volúmenes intravasculares no pueden ajustarse con facilidad y que son muy costosos, a la inversa una ventaja de los cristaloides es que se controlan con facilidad aunque

pueda ser necesario administrar cantidades masivas para mantener una precar en estas pacientes, además de adicionar bicarbonato de sodio. De acuerdo a estas condiciones y relacionándolo al estado clínico de la paciente, el uso racional y combinado de ambos es lo más adecuado.

3.- Drogas vasoactivas: La paciente que permanece con hipotensión a pesar de la reinstauración con volumen, necesita apoyo con agentes inotrópicos, medicamentos vasoactivos o ambos. Los 2 grupos de drogas útiles en el choque son los estimulantes de los receptores beta (isoproterenol a dosis de 1 a 20 microgr/min, Dobutamina a dosis de 2 a 10 microgr/Kg/min y la dopamina a dosis de 2 a 10 microgr/kg/min) y los agentes bloqueadores de los receptores alfa (fentolamina, fenoxibuzamina). La dopamina es ampliamente usada para el tratamiento del choque, a diferencia de otros agentes vasoactivos, esta droga incrementa el flujo sanguíneo renal y con ello la filtración glomerular, la excreción de sodio y flujo urinario, este efecto es visto a dosis bajas de 2-5 microgr/Kg/min, tiene además efecto beta estimulante en el corazón a dosis de 5-10 microgr/Kg/min y efecto alfa a dosis arriba de 10 microgr/Kg/min. Resulta conveniente el uso combinado de éste medicamento con un beta agonista selectivo como la dobutamina a dosis de 2.5 a 25 microgr/Kg/min, con el fin de preservar por un lado el flujo sanguíneo esplácnico y renal y por el otro el funcionamiento miocárdico por lo que en la actualidad es la combinación de elección en el tratamiento del choque.

4.- Esteroides: El empleo de los corticosteroides en el tratamiento del choque séptico se justificó por su capacidad para estabilizar las membranas lisosómicas y celulares, impedir la agregación de granulocitos inducida por

el complemento, mejorar el trabajo miocárdico y regular la liberación de opiáceos endógenos para disminuir la producción de metabolitos del ácido araquidónico y promover un desplazamiento a la derecha en la curva de disociación de la hemoglobina. [52]

Muchos estudios en animales apoyan este razonamiento pero su utilización en humanos proporcionó resultados extremadamente controversiales, en parte debido a diferencias en el diseño de los estudios, como resultado de esta controversia se llevaron a cabo 2 ensayos clínicos aleatorios, prospectivos, controlados, doble ciego, cuyos resultados fueron publicados en el año de 1987 [12,118], las muestras de pacientes fueron de 382 y 223 respectivamente durante más de 3 años, con las conclusiones siguientes: a) El tratamiento con glucocorticoides en altas dosis NO proporciona beneficio en el tratamiento de la sepsis grave y/o choque séptico, b) El tratamiento con corticosteroides en altas dosis y en forma temprana NO reduce la mortalidad en enfermos con sepsis sistémica. Por lo que NO deben ser utilizados como tratamiento adjunto.

5.- Naloxona: Se ha generado mucho interés en el papel que desempeña la naloxona en el tratamiento del choque séptico. Esta droga es un antagonista de los opiáceos endógenos, un grupo de péptidos que se consideran mediadores fisiopatológicos de la hipotensión durante la sepsis. Bajo supuesto de que la interacción de la naloxona y los opiáceos endógenos da como resultado en aumento de la liberación de sustancias presoras de la médula suprarrenal; la naloxona ha sido utilizada en varios estudios experimentales tanto en animales como en humanos, sin embargo la mortalidad en el grupo de suje-

tos tratados con naloxona no ha sido diferente al de los grupos control, por lo que su utilización tampoco esta justificada hasta el momento en el choque séptico. [45]

c) Tratamiento quirúrgico.

Como se ha visto, esta es una entidad que pone en peligro la vida de la paciente si no se actúa de inmediato al momento del diagnóstico, en una forma agresiva. En gineco-obstetricia éste es el caso ya que si no se extirpa el foco infeccioso en una forma rápida, el proceso a pesar de las medidas de sosten, seguirá adelante, y como se mencionó anteriormente, el paso de una etapa a otra es tan rápida que en cuestión de horas una paciente que podía ser operada con éxito se puede llegar a complicar en tal forma, que sea imposible su restablecimiento a pesar de la cirugía de urgencia, llegando a la muerte a pesar de haber instituido un manejo médico excelente.

El abordaje quirúrgico debe realizarse lo antes posible aun cuando la paciente no se encuentre en las condiciones óptimas, sino las medidas de sosten necesarias para la cirugía y la primera aplicación de antibióticos reportándose un tiempo razonable entre el diagnóstico y la cirugía, máximo de 6 horas. La técnica quirúrgica o procedimiento para erradicación de algún foco séptico debe de individualizarse en cada paciente pero siempre llevando en mente que la extirpación de todo el tejido infectado puede garantizar la supervivencia de la paciente.

INVESTIGACION.

En nuestro medio, no existen datos epidemiológicos recientes acerca del impacto en cuanto a morbilidad y mortalidad del choque séptico en la población del hospital. Por lo tanto, se decidió investigar y analizar la incidencia y consecuencias de esta patología en el Hospital de la Mujer S.S. en el curso de mi adiestramiento como especialista, con el propósito de conocer la magnitud del problema, y proponer protocolos de abordaje diagnósticos y terapéuticos, revisar la literatura sobre los avances más recientes del tema y ser aplicados en los casos subsecuentes a los enfermos que nos enfrentaremos en el futuro.

OBJETIVOS.

- 1.- Estimar la tasa de incidencia del choque séptico en el Hospital de la Mujer S.S. en los últimos 3 años.
- 2.- Determinar los factores de riesgo asociados con el choque séptico.
- 3.- Obtener la tasa de mortalidad del choque séptico en el hospital.
- 4.- Dar a conocer a las citocinas implicadas en la inmunopatogénesis del choque séptico.
- 5.- Con base en lo anterior, proponer un protocolo de diagnóstico y tratamiento del choque séptico.

MATERIAL Y METODO.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y analítico, en donde

se revisaron 128 expedientes clínicos proporcionados por el servicio de bioestadística del hospital de pacientes con el diagnóstico de choque, durante el tiempo comprendido entre marzo de 1986 a febrero de 1989; de estas pacientes, 27 casos se catalogaron como choque séptico por reunir los criterios de inclusión previamente establecidos.

ANÁLISIS.

El estudio incluyó un análisis descriptivo o univariado, para mostrar la distribución de frecuencias de cada una de las variables, que será la base para los análisis posteriores. Esta distribución de frecuencias se expresó en porcentaje y medidas de tendencia central. Después se llevó a cabo un análisis simple o bivariado con la ayuda de tablas de contingencia "2x2", donde se estimó las tasas de incidencia acumulada de los expuestos y no expuestos para que posteriormente se estimó la medida de asociación conocida como riesgo relativo. Con intervalos de confianza del 95%, la prueba de hipótesis se realizó con la χ^2_{M-H} , lo que permitió corroborar que las diferencias obtenidas entre los factores bajo estudio, no son debidos al azar.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- 1.- Fiebre (mayor de 38°C) o hipotermia (menor de 35°C).
- 2.- Taquicardia (mayor de 90 latidos por minuto).
- 3.- Taquipnea (arriba de 20 respiraciones por minuto).
- 4.- Evidencia clínica de infección.
- 5.- Hipotensión arterial (sistólica menor de 90 mmHg).

6.- Disminución de la perfusión orgánica como estado mental alterado y/o oliguria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- 1.- Expedientes incompletos.
- 2.- Pacientes con neoplasias.
- 3.- En quienes no se corroboró el diagnóstico de choque séptico.

Los datos clínicos y exámenes de laboratorio que se tomaron en cuenta fueron los encontrados al momento de cumplir los criterios de selección para los grupos a su ingreso al hospital.

RESULTADOS.

En los 3 años estudiados, se atendieron en el Hospital un total de 50,775 pacientes, de las cuales 45,435 (89%) correspondieron a pacientes obstétricas y 5,340 (11%) a ginecológicas. Se encontró una tasa de incidencia de $5.3 \times 10,000$ admisiones hospitalarias. De las 128 pacientes reportadas con el diagnóstico de choque, el 21% (27 pacientes) cumplieron los requisitos de inclusión para el choque séptico y el 79% (101 pacientes) presentaron choque por otras causas.

El rango de edad estuvo comprendido entre los 14 a 52 años con un promedio

de 29.3 años para el grupo con choque séptico y de 27.2 años para el resto de pacientes con otro tipo de choque, su distribución por grupo de edad y desviación estandar se muestra en la tabla 1.

Tabla No 1

Distribución por grupos de edad en las 128 pacientes.

Edad	Pacientes con choque séptico	%	Pacientes sin choque séptico	%
10-20	6	22	13	13
21-30	12	45	62	61
31-40	5	19	25	25
41-50	2	7	1	1
51+	2	7	-	-
Total	27	100	101	100
Promedio	29.3		27.2	
D.E.*	10.2		6	
E.E.*	2.0		0.5	

* D.E.= Desviación estandar, E.E.= Error estandar.

De los antecedentes personales, destacó el hecho de que todas las pacientes pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, con repercusión negativa en sus hábitos higienicodietéticos.

El nivel de escolaridad en promedio fué del quinto año de primaria con un rango que va del analfabetismo hasta el segundo año de secundaria, lo que

traduce una deficiente educación médica, reflejando que el 80% de las embarazadas no tuvieron atención prenatal adecuada, acudiendo la mayoría por primera vez hospital en el momento del trabajo de parto o anomalías en el mismo.

Previo al embarazo o su padecimiento, el 53% llevaba algún método de control de la fertilidad entre los que destacó una paciente con dispositivo intrauterino por 17 años.

En relación a sus antecedentes gineco-obstétricos, el 78% presentó dos o más gestaciones en el grupo de pacientes con choque séptico y el 84% del grupo con choque mixto o de otro tipo, como se desglosa en la tabla 2.

Tabla No 2

Relación de gestaciones en las 128 pacientes desglosado en los 2 grupos.

Gestaciones	Pacientes septicas	%	Pacientes no septicas	%	Pacientes totales	%
I	6	22	16	16	22	17
II-IV	9	33	54	53	63	49
V o +	12	45	31	31	43	34
TOTAL	27	100	101	100	128	100

Dentro de los factores de riesgo en las 27 pacientes con choque séptico, destaca la ruptura prematura de membranas como el factor principal en la producción del choque séptico ($P > 0.05$), seguido de la retención de restos postaborto espontáneo o con fines abortivos que va de acuerdo a lo encontra

do en diversos reportes, sumándose otras enfermedades subyacentes como se muestra en la tabla 3.

Tabla No 3

Factores de riesgo encontrados en las 27 pacientes con choque séptico.

Factores	Pacientes	%	
Ruptura de membranas	12	44	P > 0.05
Retención de restos	8	30	NS
Cirugía	2	7	NS
DIU	1	4	NS
Otros	4	15	NS
Total	27	100	

NS = No significativo.

De las 27 pacientes seleccionadas con choque séptico, el 85% (23 pacientes) correspondió a embarazadas y el 15% (4 pacientes) a ginecológicas, destacando del primer grupo que más de la mitad de las pacientes fueron sometidas a operación cesárea y el resto correspondió a postaborto, en donde la ruptura prematura de membranas jugó un papel importante en la génesis de esta patología; del segundo grupo, destacó la micomatosis uterina con un 15% asociada a alguna enfermedad subyacente como se muestra en la tabla 4.

El análisis del cuadro clínico manifestado a su ingreso demostró que los síntomas cardinales y clásicamente conocidos como fiebre, palidez, hipotensión y taquicardia predominaron con una frecuencia mayor del 85%, el resto de manifestaciones clínicas encontradas se muestra en la tabla 5, llamando

la atención la ausencia de hipotensión, oliguria y/o anuria y cianosis, datos comunes en el estado de choque.

Tabla No 4

Distribución de las 27 pacientes en los 2 grupos.

Padecimiento	No de pacientes	%
OBSTETRICAS	23	85
+ Postcesárea	15	65
+ Postaborto	8	35
NO OBSTETRICAS	4	15
+ Micmatosis	2	7.5
+ Otras	2	7.5
TOTAL	27	100

Tabla No 5

Manifestaciones clínicas encontradas en las 27 pacientes con choque séptico

SINTOMAS	PACIENTES	%
Taquicardia	26	96.2
Palidez	25	92.5
Fiebre	24	88.8
Hipotensión	23	85.1
Deshidratación	22	81.4
Subinvolución uterina	18	66.6
Ictericia	17	62.9
Polipnea	17	62.9
Vómito	17	62.9
Loquios fétidos	16	59.2
Dolor abdominal	14	51.8
Astenia, adinamia	14	51.8
Llenado capilar lento	13	48.1
Disnea	13	48.1

En el primer examen de laboratorio reportado a su ingreso se encontró que el 88% (24 casos) presentó anemia, predominando en más de la mitad de los casos la del segundo y tercer grado (26 y 29% respectivamente). Se sabe que en distintos momentos de su evolución, la sepsis cursa con leucocitosis o leucopenia, en ésta revisión, el 78% de las pacientes presentó leucocitosis y el 15% leucopenia, el resto de los hallazgos se encuentra en la tabla 6.

Tabla No 6

Hallazgos de la biometría hemática en las 27 pacientes con choque séptico a su ingreso.

BIMETRIA HEMATICA	Pacientes	%
Anemia	27	100
+ Normales	3	11
+ 1er grado	5	19
+ 2do grado	7	26
+ 3er grado	8	29
+ 4to grado	4	15
Diferencial	27	100
+ Leucocitosis	21	78
+ Leucopenia	4	15
+ Normales	2	7
+ Linfopenia	4	15
+ Bandemia	6	22
Plaquetas	27	100
+ Trombocitopenia	4	15
+ Normales	23	85

En lo que se refiere a las pruebas de tendencia hemorrágica se encontraron alargados los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial en 13 pacientes (48%).

Los resultados de la química sanguínea fueron los siguientes: Glucemia reportada en 23 pacientes con valores que varían de 87 a 542 mg/dl con promedio de 212 mg/dl; urea en 20 pacientes con valores de 15 a 143 mg/dl con promedio de 55.3; creatinina en 23 pacientes variando del 0.2 a 5.30 mg/dl con promedio de 1.45 mg/dl.

Hubo alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, expresándose como hiperlucemia en 19 casos (70%), excluyendo a una paciente diabética y evidencia de falla renal en 11 casos (40%).

Se determinaron proteínas séricas sólo en 7 pacientes (26%) de las cuales 6 tuvieron hipoproteïnemia, generalmente a expensas de hipoalbuminemia. En base a las pruebas de función hepática, realizadas en 8 pacientes, todas tuvieron hiperbilirrubinemia con rangos que van de 2.9 a 10.8 mg/dl, excepto en un caso, todos fueron por elevación de la bilirrubina directa. En el examen general de orina, pudo observarse que el 67% tuvo algún grado de proteïnuria y el 47% de hematuria.

Aunque no se realizaron cultivos de líquidos corporales y tejidos afectados en todas las pacientes, de los realizados (7 casos), generalmente posterior al procedimiento quirúrgico, se lograron aislar gérmenes en todas las pacientes; las bacterias que con mayor frecuencia se cultivaron fueron E.Coli

en 4 casos, *P. Aeruginosa*, *Estafilococo* y *Klebsiella* en 2 casos cada uno y *Proteus* y *Enterobacter* en un caso respectivamente, cabe señalar que en 3 de las pacientes existió más de un germen.

En cuanto al tratamiento médico empleado, en 24 pacientes (89%), se utilizó doble esquema de antimicrobianos (penicilina + aminoglucoSIDO) y en 11 casos (40%) un triple esquema (penicilina + aminoglucoSIDO + anaerobiciDA), como tratamiento inicial y modificaciones de acuerdo a la evolución y respuesta clínica. Llamó la atención la elevada utilización de esteroides en 23 casos (85%), los otros fármacos utilizados y su porcentaje de empleo se detallan en la tabla 7. El resto del tratamiento médico fué con fines de apoyo administrando soluciones parenterales como glucosadas al 5 y 10%, polarizante, hidroelectrolíticas, sangre y sus derivados.

Tabla No 7

Relación de medicamentos administrados a las 27 pacientes y su porcentaje.

Medicamento	Pacientes	%
Gentamicina	24	88.8
Corticosteroides	22	81.4
Penicilina	21	77.7
Heparina	19	70.3
Clindamicina	17	62.9
Cimetidina	16	59.2
Sangre	15	55.5
Plasma	14	51.8
Ampicilina	11	40.7
Metronidazol	11	40.7
Kanamicina	10	37
Sulfametoxazol-Trimetropin	10	37
Cefalosporinas	10	37
Otros	14	51.8

El tratamiento quirúrgico constó de la erradicación del foco infeccioso en forma inmediata mediante procedimientos definitivos como se muestra en la tabla 8, en donde se puede observar que la histerectomía predominó como tratamiento de elección en estas pacientes.

Tabla No 8

Tratamiento quirúrgico impartido a las 27 pacientes con choque séptico.

PROCEDIMIENTO	PACIENTES	%
Histerectomía total	12	44
LUI	5	19
Histerectomía en bloque	4	15
Aseo quirúrgico	2	7
Histerectomía subtotal	1	4
Otros procedimientos	3	11
TOTAL	27	100

Las complicaciones más frecuentes fueron: abscesos de repetición en 6 casos (40%), fístulas vesicovaginales y rectovaginales en 3 casos (20%) respiratorias y hemorrágicas en el 27% (4 pacientes) como se muestra en la tabla 9.

La mortalidad encontrada fué en 5 casos (18.5%), el rango de edad fué de 22 a 38 años (promedio de 30.6); la causa final de la muerte fué de choque séptico con pelviperitonitis en 3 pacientes.

Tres pacientes fueron trasladadas a otra institución para su manejo quirúrgico.

gico adecuado (casos de cirugía general) y hubo un caso de alta voluntaria. Estas pacientes se perdieron del estudio y no fueron consideradas para el análisis. No se realizó estudio necrópsico de las defunciones.

El tiempo de estancia hospitalaria fué en promedio de 25.3 días con un rango de 11 horas a 84 días.

Tabla No 9

Complicaciones postquirúrgicas en las 27 pacientes.

COMPLICACIONES	PACIENTES	%
Abscesos de repetición	6	40
Fístulas	3	20
Respiratorias	3	20
Hemorrágicas	1	7
Otras	2	13
TOTAL	27	100

Finalmente, en la tabla 10 se realiza una correlación entre el diagnóstico de entrada al hospital con el tratamiento inicial y los hallazgos quirúrgicos con el reporte oficial de patología.

Correlación del diagnóstico de ingreso, tratamiento y reporte histopatológico en las 27 pacientes.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
1*	Miomatosis uterina, pólipo endocervical, extrasístoles.	1) Histerectomía subtotal + liberación de adherencias, lesión de recto sigmoides y colon. 2) Laparatomía exploradora con colostomía. 3) Cierre de ampulla rectal y nueva colostomía.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.
	1) Utero miomatoso + múltiples adherencias. 2) Múltiples adherencias, fístula estercorácea y material purulento 100 cc. 3) Necrosis de colostomía anterior y material purulento 300 cc.	Peritonitis, segmento de colon con necrobiosis, exudado inflamatorio y formación de colonias bacterianas.
2*	DIAGNOSTICO DE INGRESO Embarazo de término y prolapso de cordón.	TRATAMIENTO QUIRURGICO
		1) Cesárea Kerr. 2) Laparatomía con HTA + SOB.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Utero subinvolucionado, material purulento 700 cc, asas intestinales adheridas entre sí, trompas y ovarios con fibrina entre sí, TEXTILOMA.	Peritonitis secundaria a textiloma, salpingitis endometritis aguda purulenta.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
3	Embarazo de postérmino, óbito, RPM de 45 horas, corioamnioitis y choque séptico.	Histerectomía en bloque.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Sin reporte	Placenta, membranas y feto fétidos y teñidos de meconio, endometritis purulenta.
4	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Fuerperio tardío post aborto, probable absceso pélvico, choque séptico.	Laparatomía exploradora con salpingooforectomía izquierda y drenaje del absceso.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Absceso izquierdo, trompas adheridas a recto sigmoides, utero normal, 300 cc de material purulento fétido +++	Sin reporte.
5	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Embarazo pretérmino, óbito, síndrome icterico, RPM de 5 hrs y choque séptico.	Inductoconducción más revisión de cavidad.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Producto masculino de 2500 gr, circular al cuello apretada, macerado.	Sin reporte.

PACIENTE	TRATAMIENTO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
6	Puerperio postaborto provocado incompleto del segundo trimestre. HALLAZGOS QUIRURGICOS Histerometría de 13 cm, múltiples restos fragmentados fétidos.	Inductoconducción y IUI. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte.
7	DIAGNOSTICO DE INGRESO Aborto incompleto del segundo trimestre séptico.	TRATAMIENTO QUIRURGICO Histerectomía en bloque con SOUD.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS Sin reporte	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Endometritis aguda abscedada necrotica y cavitada con trombos sépticos y colonias bacterianas probablemente por anaerobios.
8	DIAGNOSTICO DE INGRESO Miomatosis uterina más absceso pélvico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Absceso tuboovárico bilateral, con plastrón que involucra asas intestinales, pus 800 cc fétido +++++.	TRATAMIENTO QUIRURGICO Laparatomía con HTA + SOB. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Absceso tuboovárico izquierdo, salpingitis, endometritis purulenta.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
9	Puerperio postaborto, endometritis por retención de restos, choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Útero de 14 cm, secreción purulenta en cavidad, ovario izquierdo hemorrágico, salpinges engrosadas.	Laparatomía con HTA + SOUJ. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Endometritis y salpingitis aguda supurada con formación de colonias bacterianas, periooforitis.
10	DIAGNOSTICO DE INGRESO Embarazo de 21 semanas, RPM de 6 días, choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Sin reporte	TRATAMIENTO QUIRURGICO Inductoconducción + IUI. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte.
11	DIAGNOSTICO DE INGRESO Puerperio postcesárea y choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Fibrina en epiplón y asa intestinales, dehiscencia de histerorrafia, anexos adheridos con ratas de fibrina.	TRATAMIENTO QUIRURGICO Laparatomía con HTA + SOB. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Peritonitis y endometritis con colonias, salpingitis y ooforitis purulenta.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
12*	Absceso tubovarico vs apendicitis.	1) Laparotomía con apendicectomía. 2) Resección intestinal.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	1) Absceso apendicular roto + hidrosal-pinx, pus de 100 cc aproximadamente. 2) Natas de fibrina, necrosis de intesti-no delgado.	Epiplón con inflamación aguda y crónica granulo-matosa. Llcon con orificio fistuloso.
13	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Puerperio postcesárea, absceso de pared, choque séptico.	Asco quirúrgico.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Dehiscencia de herida quirúrgica, absceso subaponeurotico, pus fétido + + +.	Sin reporte.
14	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Eventración de herida quirúrgica postcesárea, choque séptico.	Asco quirúrgico.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Sin reporte.	Sin reporte.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICOS
15	Dehiscencia de herida quirúrgica post cesárea, probable absceso pélvico.	1) Laparatomía + liisterectomía subtotal + SOB. 2) Laparatomía por sangrado de cervix residual.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	1) Secreción purulenta 600 cc, abscesos interasas, dehiscencia total de histero-rrafia. 2) Múltiples adherencias intestinales, abscesos hepáticos, sangrado de pedículos.	Sin reporte.
16*	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Puerperio post cesárea, decíduomdometri- tis, choque séptico.	HTA + SOB, omentectomía y drenaje de absceso.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Absceso de pared, dehiscencia de histero- rrafia, útero subinvolucionado, pelviperi- tonitis.	Pelviperitonitis aguda bacteriana, deciduitis, periooforitis, salpingitis aguda.
17	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Puerperio post cesárea con choque séptico	Revisión de cavidad.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Sin reporte.	Sin reporte.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
18	Miomatosis uterina, absceso tuboovárico, diabetes mellitus, choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS	Laparotomía con HTA + SOB. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Múltiples adherencias a colon y útero, absceso tuboovárico izquierdo, miomatosis uterina, pus de 400 cc.	Absceso tuboovárico izquierdo, salpingitis y periooforitis supurada izquierda.
19	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Aborto en evolución séptico	HTA en bloque sin anexos.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Utero de 14 cm, reblandecido.	Utero de 23x12x8 cm, placenta del 2do trimestre con infartos extensos, deciduitis y endometritis purulenta sin producto.
20	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
	Aborto del 1er trimestre séptico (provocado).	LJ1
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Histerometría de 10 cm, huellas de pinzado en cervix, abundantes restos fétidos ++	Sin reporte.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICOS
21	Aborto inevitable del 2do trimestre séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Producto de 400 gr, macerado y fétido +++ histerometría de 16 cm, placenta fétida.	Inductoconducción y LUI. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte.
22	DIAGNOSTICO DE INGRESO Puerperio post cesárea, endometritis y choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Utero subinvolucionado, dehiscencia de his terorráfia, pus 500 cc fétido +++, pelvi peritonitis.	TRATAMIENTO QUIRURGICO HTA + SOB, drenaje de absceso. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte
23	DIAGNOSTICO DE INGRESO Aborto séptico del 2do trimestre HALLAZGOS QUIRURGICOS Utero de 16 cm, reblandecido, múltiples adherencias de epiplon a pared	TRATAMIENTO QUIRURGICO HTA en bloque con anexos. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Utero de 25x14x9 cm, placenta del 2do trimestre con infartos extensos y embolos sépticos, endometritis, salpingitis, feto macerado, fétido ++

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
24	Embarazo de término, óbito, RPM de 50 hrs en T. de P, choque séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Obito femenino macerado, fétido ++++, placenta normal y fétida.	Conducción y revisión de cavidad bajo anestesia HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte.
25	DIAGNOSTICO DE INGRESO Aborto del 1er trimestre séptico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Histerometría de 12 cm, restos ovuloplacentarios fétidos +++.	TRATAMIENTO QUIRURGICO LJJI HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Sin reporte.
26	DIAGNOSTICO DE INGRESO Puerperio post cesárea, choque séptico, probable absceso pélvico. HALLAZGOS QUIRURGICOS Útero subinvolucionado, pus 150 cc, fétido ++, dehiscencia de histerorrafia.	TRATAMIENTO QUIRURGICO Laparatomía con HTA + SOUI. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Endometritis, salpingitis supurada con formación de colonias, periooforitis, pelviperitonitis.

PACIENTE	DIAGNOSTICO DE INGRESO	TRATAMIENTO QUIRURGICO
27*	Puerperio post cesárea, absceso de pared probable absceso pélvico y choque séptico	HTA + SOB.
	HALLAZGOS QUIRURGICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS
	Absceso subaponeurotico, útero subinvolucionado, dehiscencia de histerorrafia, material purulento de 300 cc fétido +++.	Sin reporte.

* = Pacientes que fallecieron.

DISCUSION.

En este estudio se demostró que la tasa de incidencia de las complicaciones graves de la sepsis, tales como el choque séptico y la FOM no son infrecuentes. Esto no coincide con los resultados de otros autores, por lo que resulta más relevante su estudio en el Hospital de la Mujer, donde se manejan pacientes de alto riesgo para el desarrollo de sepsis en cualquier momento.

Dentro de los factores de riesgo encontrados para el choque séptico, la ruptura prematura de membranas fué la que obtuvo significancia estadística con $p > 0.05$, y en los otros como la retención de restos post aborto se observó una tendencia. Se notó que estas pacientes no acudieron de inmediato al hospital para su atención. Estos factores son los mismos que en diversos estudios se han relacionado con choque séptico; se noto además que otras enfermedades subyacentes pueden contribuir en el agravamiento de la sepsis o en síndrome del choque séptico.

Como ya se ha establecido, el choque séptico es una de las complicaciones más graves y con mayor tasa de letalidad en las pacientes hospitalizadas; por lo que es necesario su manejo en un servicio de terapia intensiva, que cuente con el apoyo de laboratorio y gabinete para su estudio y tratamiento. En esta revisión se noto que muchas pacientes no contaban con los estudios básicos o que en la mayoría, los exámenes se encontraban incompletos, con las consecuentes fallas en el abordaje diagnóstico oportuno y los resultados fatales y en ocasiones irreversibles.

En los últimos años, han ocurridos progresos considerables en el desarrollo de técnicas que han demostrado ser útiles, tanto en el diagnóstico como en el pronóstico del choque séptico y sus complicaciones. Una de ellas, la detección de endotoxinas en diferentes líquidos corporales, se aplica en forma rutinaria en diversos centros hospitalarios, mediante un procedimiento cromogénico. Más recientemente, la aplicación de anticuerpos monoclonales contra determinantes antigénicos del lípido A y, en la actualidad, la determinación sérica por técnicas de ELISA, radioinmunoanálisis y Western-Blot, de las citocinas FNT e Il-1, involucradas en la génesis, tanto del estado de choque, como de las consecuencias (SIRPA, FOM) de la sepsis y cuyos niveles en sangre han correlacionado directamente con la presencia, gravedad y pronóstico de esta entidad.

De acuerdo con reportes previos, en nuestro estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron taquicardia (96%), fiebre (88%) e hipotensión (85%), lo que refleja probablemente, la fase hiperdinámica o temprana del choque séptico; hubiera sido interesante demostrar esto a través de la determinación de parámetros hemodinámicos y metabólicos observados en esta etapa, y propuestos por Siegel y Mizock, ya que dependiendo de la clasificación, se hubiera podido establecer el tratamiento adecuado; el no hacerlo como se observó en este trabajo, puede explicar en cierto modo la alta mortalidad observada en relación con otros centros hospitalarios, que utilizan estos métodos en forma rutinaria, y reportan de 0-3% de mortalidad.

En los pocos casos en los que se contó con cultivo de los diferentes líquidos corporales se comprobó que los agentes involucrados con mayor frecuen-

cia son los gram negativos.

Como lo refleja nuestro estudio, la cobertura antimicrobiana fué adecuada puesto que potencialmente tiene acción sobre las bacterias que con mayor frecuencia producen sepsis en gineco-obstetricia. Así, la asociación de un beta-lactámico con un aminoglucósido y, en ocasiones, con anaerobicida, fueron los que se utilizaron en este grupo de casos.

A pesar del advenimiento de nuevas técnicas de cuidados intensivos y de antimicrobianos, la mortalidad del choque séptico no se ha modificado en los últimos años. Esto se debe a que este síndrome puede desarrollarse en presencia o ausencia de bacterias, una vez que estas han iniciado los mecanismos de amplificación de la respuesta inflamatoria e inmune, lo que a final de cuentas causan todas las alteraciones que conlleva a choque, SIRPA, etc.

Además, hay suficiente evidencia de que la administración de anticuerpos contra FNT puede prevenir las acciones de esta citocina, tanto en su unión con el receptor, como a nivel postreceptor, lo que resultaría en el bloqueo del desarrollo del choque séptico. Por otra parte, se han descubierto drogas que interrumpen la acción de los segundos mensajeros del FNT e IL-1, como los metabolitos del ácido araquidónico y los intermediarios reactivos del oxígeno (drogas inhibitoras de las vías ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa como el ibuprofen y pentoxifylina).

Con base en lo anterior se han ideado nuevas perspectivas en el tratamiento del choque séptico. Los anticuerpos contra la endotoxina, como el suero J5

que evita la unión de las cadenas laterales con el centro del lipopolisacárido ha demostrado una importante reducción de la mortalidad de las pacientes, más recientemente se ha probado con mucho éxito la administración de anticuerpos contra FNT, tanto para prevenir como para afectar la unión del FNT con su receptor y finalmente bloquear a segundos mensajeros como las prostaglandinas con inhibidores de la vía ciclooxigenasa junto con inhibidores en la producción de intermediarios reactivos de oxígeno.

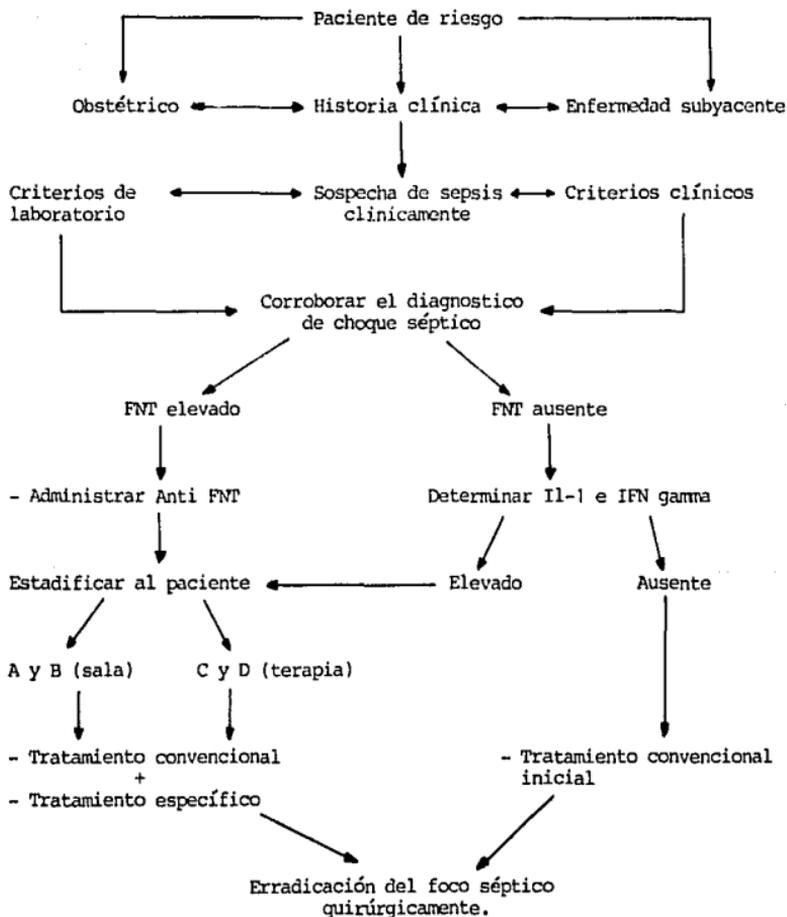
Uno de los puntos que llamo la atención es el uso indiscriminado de los corticosteroides; ya que se ha demostrado que su empleo no produce beneficio, como se pensó hace años, a la sobrevida de estos pacientes y si nos estamos basando que el choque séptico es un proceso inmunológico, su utilización puede llegar a ser contraproducente al disminuir más la inmunidad del paciente dando como resultado el aumento a la susceptibilidad del choque séptico.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la erradicación del foco infeccioso en forma oportuna y radical como se demostró en el estudio.

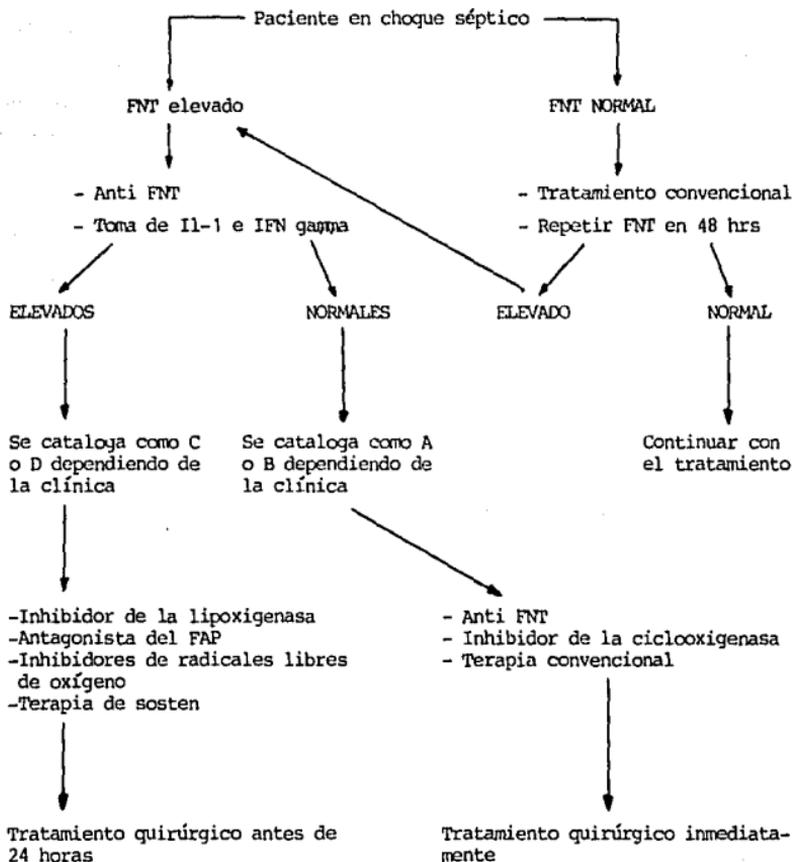
De todo lo anterior se desprende que estos pacientes deben de abordarse bajo un protocolo estricto de diagnóstico y tratamiento, siendo imperativo el agregar a su estudio la determinación de las citocinas y poder actuar en forma oportuna con utilización de nuevas drogas y así disminuir la alta mortalidad encontrada en este estudio (18.5%), en comparación con otros reportes.

Finalmente, basándose en estos conceptos y apoyado en la literatura se sugiere dos protocolos de abordaje (diagnóstico y de tratamiento) para unificar criterios y ofrecer a nuestras pacientes en forma oportuna el mejor tratamiento posible que a continuación se presentan en forma de flujograma en donde se destaca la determinación inicial de FNT.

PROCOLO PROPUESTO PARA EL DIAGNOSTICO DEL CHOQUE SEPTICO.



PROTOCOLO PROPUESTO PARA EL MANEJO DEL CHOQUE SEPTICO.



CONCLUSIONES.

- 1.- Se obtuvo una alta incidencia de choque séptico en el hospital.
- 2.- El rango de edad fué de 29.3 años para las pacientes con choque séptico.
- 3.- Comparando con las estadísticas de otros centros hospitalarios [11,15], la tasa de mortalidad en el hospital es significativamente mayor.
- 4.- Los factores de riesgo siguen siendo los mismos desde hace tiempo, destacando en este estudio la ruptura prematura de membranas.
- 5.- El tratamiento quirúrgico en forma oportuna y radical es el método de elección, aunado al tratamiento médico instituido, sin la administración de corticosteroides.
- 6.- El concepto de choque séptico ha cambiado radicalmente, considerándose actualmente como una disregulación inmunológica, descartándose a las bacterias como las productoras directas del cuadro clínico [108].
- 7.- La contribución de Siegel y Mizock [124] en la clasificación hemodinámica y metabólica del choque séptico es trascendental, ya que de ella derivan el pronóstico y tipo de manejo diferentes para cada una de las pacientes por lo que el llevar a cabo esta clasificación redundará en el beneficio de ellas.

RESUMEN.

El choque séptico fué descrito por primera vez, en forma oficial en 1743 por Le Dran, aunque el primer informe compatible con el síndrome ocurrió en Atenas 400 años a. de C.

El síndrome de sepsis, choque séptico y falla multiorgánica se ha observado cada vez con mayor frecuencia, tanto en salas de hospitalización como en las unidades de cuidados intensivos.

La incidencia estimada de la sepsis es de 10 por cada 1000 enfermos hospitalizados, de los que el 5 al 10% desarrollan choque séptico, con una mortalidad que varía del 60 al 85%, de acuerdo con diferentes estudios. En las últimas 5 décadas, se ha notado un incremento en la incidencia de este síndrome y en el presente, constituye la causa de muerte principal en las unidades de cuidados intensivos de la mayoría de los países del mundo.

En gineco-obstetricia, también se ha observado un incremento en la incidencia del choque séptico y aunque en comparación con las pacientes no obstétricas, la mortalidad es baja, una vez desarrollado el síndrome, la mortalidad en ambos grupos es la misma.

Como parte del presente trabajo, se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el Hospital de la Mujer SSA, con el propósito de conocer la incidencia y consecuencias del choque séptico en la población atendida de 1986 a 1989. Como resultado se notó que el 79% de los casos co-

respondió a la población obstétrica y el 21% a la ginecológica. Del primer grupo el 47% fueron intervenidas quirúrgicamente, en el segundo grupo el 50% tenía una enfermedad subyacente. En el 89% de ambos grupos, el tratamiento final fué quirúrgico, de los cuales el 68% presentó complicaciones secundarias al tratamiento. La mortalidad encontrada fué del 18.5%.

La etiología del choque séptico es diversa, se ha asociado con bacterias, virus, hongos, parásitos etc., sin embargo, con mayor frecuencia es producido por bacterias gram negativas. La endotoxina ejerce sus efectos sobre el huésped a través de los 2 polipéptidos ocasionando los cambios fisiopatológicos que ocurren durante la sepsis, como anormalidades hemodinámicas, metabólicas, hematológicas e inmunológicas, potencializándose ambos, siendo la respuesta de fase aguda la primera manifestación clínica presentada y caracterizada por una serie de reacciones metabólicas coordinadas que involucran diferentes sistemas orgánicos y tisulares que se expresan como fiebre, leucocitosis, trastornos en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y la respuesta hepática de fase aguda que provoca cambios profusos en las concentraciones plasmáticas de proteínas derivadas del hígado, si persiste el proceso, el paciente entra en choque séptico.

Hay suficiente evidencia que indica que estos efectos son producidos por el factor de necrosis tumoral (FNT), un polipéptido de 157 aminoácidos elaborado principalmente por macrófagos, cuando es liberado en forma rápida y en altas concentraciones. No obstante, la presencia de estas citocinas, aunque necesaria, no parece ser suficiente, requiere de interleucina 1 (IL-1), con la que es altamente sinérgica, de interleucina 6, 8 y otros péptidos in-

munorreguladores, para llevar a cabo sus efectos deletéreos. El mecanismo de acción de estas citocinas, involucra a "segundos mensajeros"; metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), intermediarios reactivos del oxígeno, factor activador de plaquetas y factor estimulante de colonias-GM, implicados en la lesión periférica, daño a membranas biológicas y, por tanto, en la génesis del SIRPA y FMO.

Basándose en estos descubrimientos es básico conocer los 4 estadios que describen Siegel y Cerra, y los 3 patrones metabólicos que propone Mizock, el cual menciona que el choque séptico es el resultado de la incapacidad orgánica para utilizar eficazmente los sustratos metabólicos existentes.

Por último se propone con base en los conceptos anteriores, dos protocolos uno de abordaje diagnóstico y otro terapéutico, con la intención de detectar oportunamente a las pacientes de alto riesgo de choque séptico, determinar la fase o estadio en que se encuentran los pacientes y establecer las medidas terapéuticas de acuerdo a su clasificación con el objeto de disminuir la morbimortalidad de este síndrome letal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- AGGARWAL BB, ET AL. Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by gamma-interferon. *Nature* 1985; 318: 665-7.
- 2.- AGGARWAL S, ET AL. Tumor necrosis factor-mediated cytotoxicity involves ADP-ribosylation. *J Immunol* 1988; 140: 4187-92.
- 3.- BEUTLER B, ET AL. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl Med* 1987; 316: 379-85.
- 4.- BEUTLER B, ET AL. The endogenous mediators of endotoxic shock. *Clin Res* 1987; 35: 192-7.
- 5.- BEUTLER B, ET AL. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229: 869-71.
- 6.- BEUTLER B, ET AL. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: Mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986; 232: 977-80.
- 7.- BEUTLER B, ET AL. The presence of cachectin/tumor necrosis factor in human disease states. *Am J Med* 1988; 85: 287-8.
- 8.- BEUTLER B, ET AL. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985; 135: 3972-7.
- 9.- BEUTLER B, ET AL. Effect of gamma interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes: reversal of LPS (endotoxin resistance) phenotype. *J Exp Med* 1986; 164: 1791-6.
- 10.- BERNAUDIN E, ET AL. Demonstration by in situ hybridization of dissimilar Il-1 b gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes in response to lipopolysaccharide. *J Immunol* 1988; 140: 3822-9.
- 11.- BLANCO JD, ET AL. Bacteremia in obstetrics: Clinical course. *Obstetric and Gynecology* 1981; 58: 621-5.
- 12.- BONE RC, ET AL. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 1987; 317: 655-8.
- 13.- BONVENTRE R, ET AL. Calcium dependency of prostaglandin E2 production in rat glomerular mesangial cells: Evidence that protein kinase C modulates the Ca²⁺-dependent activation of phospholipase A2. *J Clin Invest* 1988; 82: 168-76.
- 14.- BROWER MS, ET AL. Human neutrophil elastase alters human alpha-thrombin function. Limited proteolysis near the gamma-cleavage site results in decreased fibrinogen clotting and platelet-stimulatory activity. *Blood* 1987; 69: 813-9.

- 15.- BRYAN F, ET AL. Bacteremia in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics and Gynecology* 1984; 64: 155-8.
- 16.- CAVANAGH D, ET AL. Choque séptico en la enferma ginecológica. *Clínicas obstetricas y ginecológicas*. 1985, Vol 2: 447-57.
- 17.- CELADA A, ET AL. The interferon gamma receptor. *Lymphokine Res* 1988; 7: 61-73.
- 18.- CHEEK MG, ET AL. Toxic shock syndrome in a postpartum patient. *Am J Obstetrics and Gynecology*. 1982; 142: 927-8.
- 19.- CHOW AW, ET AL. Variant postpartum toxic shock syndrome with probable intrapartum transmission of the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1074-9.
- 20.- CHRISTMAN JW, ET AL. Alveolar macrophage function is selectively altered after endotoxemia in rats. *Infect Immun*. 1988;56: 1254-9.
- 21.- DEBETS JMH, ET AL. Fc-receptor cross-linking induces rapid secretion of tumor necrosis factor (cachectin) by human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1988; 141: 1197-201.
- 22.- DINARELLO CA, et al. Lymphokines. *New Engl J Med* 1987;317: 940-5.
- 23.- DINARELLO CA, ET AL. Interleukin-1. *Dig Dis Sci* 1988; 33 (Suppl 1): 25-35.
- 24.- DINARELLO CA, ET AL. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-50.
- 25.- DINARELLO CA, ET AL. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *New Engl J Med*. 1984; 311: 1413-8.
- 26.- DINARELLO C, ET AL. Biology of interleukin 1. *FASEB J* 1988;2:108-15.
- 27.- DINARELLO CA, ET AL. Interleukins. *Ann Rev Med* 1986; 37: 173-8.
- 28.- DINARELLO CA, ET AL. Interleukin 1 induces interleukin 1; I.- Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol* 1987; 139: 1902-10.
- 29.- DIPERSIO JF, ET AL. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines prime human neutrophils for enhanced arachidonic acid release and leukotriene B4 synthesis. *J Immunol* 1988; 140: 4315-22.
- 30.- DORNAN KJ, ET AL. Toxic shock syndrome in the postoperative patient. *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1982; 154: 65-8.
- 31.- FAICH G, ET AL. Toxic shock syndrome and the vaginal contraceptive

sponge. JAMMA. 1986; 255: 216-8.

- 32.- FEUERSTEIN G, ET AL. Cellular and humoral interactions in acute microvascular injury: A pivotal role for the endothelial cell. In: Cerra F, Shoemaker W: Critical Care. State of the Art. The Society of Critical Care Medicine, USA 1987; 8: 99.
- 33.- FORD-HUTCHINSON AW, ET AL. Leukotriene B₄, a potent chemokinetic and aggregating substance released by polymorphonuclear leukocytes. Nature 1980; 286: 264-7.
- 34.- FREUDENBERG MA, ET AL. Requirement for lipopolysaccharide-responsive macrophages in galactosamine-induced sensitization to endotoxin. Infect Immun 1986; 51: 891-5.
- 35.- GHEZZI P, ET AL. Interleukin 1 induces interleukin 1. III. Specific inhibition of IL-1 production by IFN-gamma. J Immunol 1988;140:4238-44.
- 36.- GHEZZI P, ET AL. Role of interleukin-1 in the depression of liver drug metabolism by endotoxin. Infect Immun 1986; 54: 837-40.
- 37.- GIFFORD GE, ET AL. Requirement for the continual presence of lipopolysaccharide for production of tumor necrosis factor by thioglycollate-induced peritoneal murine macrophages. Int J Cancer 1986; 38: 135-7.
- 38.- GLODE LM, ET AL. Significant contribution of spleen cells in mediating the lethal effects of endotoxin in vivo. Infect Immun 1976; 14: 626-30
- 39.- GOLDE DW, ET AL. Hormones that stimulate the growth of blood cells. Scientific American 1988; 259: 34-42.
- 40.- GONIK B, ET AL. Choque séptico en obstetricia. Clínicas de perinatología, 1986, vol 4: 709-21.
- 41.- HALLIWELL B, ET AL. Oxygen radicals and metal ions: Potential antioxidant intervention strategies. pp 526-30. In: Cross CE, moderator. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med. 1987; 107: 526-45.
- 42.- HALLIWELL B, ET AL. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB J 1987; 1: 358-64.
- 43.- HENSEL G, ET AL. Autocrine stimulation of TNF-alpha mRNA expression in HL-60 cells. Lymphokine Res 1987; 6: 119-24.
- 44.- HINSHAW LB, ET AL. Evaluation of naloxone therapy for escherichia coli sepsis in the baboon. Arch Surg 1988; 123: 700-4.
- 45.- HOLTSMANN H, ET AL. Interrelated effects of tumor necrosis factor and interleukin 1 on cell viability. Immunobiol 1988; 177: 7-22.
- 46.- HSUEH W, ET AL. Platelet-activating factor: an endogenous mediator for bowel necrosis in endotoxemia. FASEB J 1987; 1: 403-5.

- 47.- IMLAY JA, ET AL. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988; 240:1302-9.
- 48.- ITO M, ET AL. Antiviral effects of recombinant human tumor necrosis factor. *Lymphokine Res* 1987; 6: 309-18.
- 49.- JAWETS E. Estructura celular. En: Jawets E, Melnick JI, eds. *Microbiología médica*. México: Editorial El Manual Moderno, 1987: 6-29.
- 50.- JUPIN C, ET AL. Toxic shock syndrome toxin 1 as an inducer of human tumor necrosis factors and alfa interferon. *J Exp Med* 1988; 167: 752-62.
- 51.- KARAKUSIS P, ET AL. Consideraciones sobre el tratamiento del choque séptico. *Clínicas médicas de norteamérica*, 1986; vol 5: 987-95.
- 52.- KETTELHUT IC, ET AL. The toxic effects of tumor necrosis factor in vivo and their prevention by cyclooxygenase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84: 4273-7.
- 53.- KIENER PA, ET AL. Induction of tumor necrosis factor, IFN-gamma, and acute lethality in mice by toxic and non-toxic forms of lipid A. *J Immunol* 1988; 141: 870-4.
- 54.- KNUPPEL RA, ET AL. Septic shock in obstetrics. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1984; 27: 3-10.
- 55.- KORNECKI E, ET AL. Exposure of fibrinogen binding sites by granulocyte elastase induces aggregation of human platelets. *Blood* 1985; 66: 308a. (Abstr).
- 56.- LAHDEVIRTA J, ET AL. Elevates levels of circulating cachetin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-91.
- 57.- LEE J, ET AL. Tumor necrosis factor and interleukin 1 can act as essential growth factors in a murine plasmacytoma line. *Lymphokine Res* 1988 7: 99-106.
- 58.- LEE MD, ET AL. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. *Proc Natl Acad Sci*, 1987;84: 2590-4.
- 59.- LEE W, ET AL. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1988 159:410-16.
- 60.- LEVIN J, ET AL. Gram-negative sepsis: Detection of endotoxemia with the limulus test. *Annals of Internal medicine*. 1972; 76: 1-7.
- 61.- LINDER H, ET AL. Induction of inflammation by *Escherichia coli* on the mucosal level: Requirement for adherence and endotoxin. *Infect Immun*. 1988; 56: 1309-13.
- 62.- LITTON A, ET AL. Gram-negative septicaemia in surgical practice. *Br J*

- Surg. 1975; 62: 773-6.
- 63.- MATHISON JF, ET AL. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1988;81: 1925-37.
 - 64.- MICHIE HR, ET AL. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-6.
 - 65.- MIZOCK B, ET AL. Septic shock: A metabolic perspective. *Arch intern Med* 1984; 144: 579-85.
 - 66.- NATHAN CF, ET AL. Secretory products of macrophage. *J Clin Invest* 1987 79: 319-26.
 - 67.- NATHAN CF, ET AL. Neutrophil activation on biological surfaces. *J Clin Invest* 1987; 80: 1550-60.
 - 68.- NAWROTH PP, ET AL. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J exp Med* 1986; 163: 740-5.
 - 69.- NETA R, ET AL. Why should internist be interested in interleukin-1?. *Ann Intern Med* 1988; 109: 1-3.
 - 70.- NISHIZUKA Y, ET AL. The role of protein kinasa C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature* 1984; 308: 693-6.
 - 71.- NOSSAL GJV, ET AL. The basis components of the immune system. *New Engl J Med* 1987; 316:1320-38.
 - 72.- OKUSAWA S, ET AL. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-72.
 - 73.- OLD LJ, ET AL. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630-2.
 - 74.- OLD LJ, ET AL. Another chapter in the long history of endotoxin. *Nature* 1987; 330: 602-3.
 - 75.- OLD LJ, ET AL. Tumor necrosis factor. *Scientific American* 1988; 258: 630-5.
 - 76.- OLIFF A, ET AL. The role of tumor necrosis factor (cachectin) in cachexia. *Cell* 1988; 54: 141-2.
 - 77.- OSTERHOLM MT, ET AL. Tri-state toxic shock syndrome study; methodologic analysis. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96 (part 2) 6: 899-902
 - 78.- PALMER RMJ, ET AL. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing. *Nature* 1987; 327: 524-6.
 - 79.- PENNICA D, ET AL. Human tumor necrosis factor: precursor structure expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984; 312: 724-9.

- 80.- PERIMUTTER DH, ET AL. Cachectin-tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 1986; 78: 1349-54.
- 81.- PESSINA GP, ET AL. Studies on tumor necrosis factor (TNF): II. Metabolic fate and distribution of human recombinant TNF. *Lymphokine Res* 1987; 6: 35-47.
- 82.- PHILIP R, ET AL. Tumor necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma interferon and interleukin 1. *Nature* 1986; 323: 86-9.
- 83.- ROBER JS, ET AL. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137: 1893-6.
- 84.- RASMUSSEN H, ET AL. The calcium messenger system (second of two parts) *N Engl J Med* 1986;314: 1164-70.
- 85.- REINGOLD A, ET AL. Nonmenstrual toxic shock syndrome. A review of 130 cases. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96: 871-4.
- 86.- REMICK DG, ET AL. Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1987; 56: 583-90.
- 87.- ROYER HD, ET AL. T lymphocytes: Ontogeny, function, and relevance to clinical disorders. *New Engl J Med* 1987; 317: 1136-42.
- 88.-RUBIN BY, ET AL. Tumor necrosis factor and IFN induce a common set of proteins. *J Immunol* 1988; 141: 1180-4.
- 89.- SAMUELSSON B, ET AL. Leukotrienes and lipoxins: Structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-6.
- 90.- SAPOLSKY R, ET AL. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 238: 522-5.
- 91.- SCHEDEL I, ET AL. New aspects in the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock. *Infection* 1988; 16: 411.
- 92.- SCHMID DS, ET AL. Target cell DNA fragmentation is mediated by lymphotoxin and tumor necrosis factor. *Lymphokine Res* 1987; 6: 195-202.
- 93.- SELBY P, ET AL. Tumor necrosis factor in man: Clinical and biological observation. *Br J Cancer* 1987; 56: 803-8.
- 94.- SHALABY MR, ET AL. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1985; 135: 2069-73.
- 95.- SIPE JD, ET AL. Tumor necrosis factor/cachectin is a less potent inducer of serum amyloid. A synthesis than interleukin 1. *Lymphokine Res*

- 1987; 6: 93-101.
- 96.- SMEDLY LA, ET AL. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J Clin Invest* 1986; 77: 1233-43.
- 97.- STALLONES RA, ET AL. A review of the epidemiologic studies of toxic shock syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96: 917-20.
- 98.- STEPHENS KH, ET AL. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1364-70.
- 99.- STITES DP, ET AL. *Inmunología básica y clínica*. 5a Ed. México: Editorial El Manual Moderno 1985: 71-108.
- 100.- STOLPEN AH, ET AL. Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to reorganize human vascular endothelial cell monolayers. *Am J Pathol* 1986; 123:1624.
- 101.- SULLIVAN GW, ET AL. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988; 56: 1722-9.
- 102.- SUNG SJ, ET AL. Production of tumor necrosis factor/cachectin by human T cells lines and peripheral blood T lymphocytes stimulated by phorbol myristate acetate and anti-CD3 antibody. *J Exp Med* 1988;167: 937-53.
- 103.- THOMAS IR, ET AL. Síndrome de shock tóxico. *Salud Pública de México* 1982; 24: 61-2.
- 104.- TODD JK, ET AL. Toxic shock syndrome staphylococcus and influenza. *JAMA* 1987; 277: 3070-71.
- 105.- TORTI FM, ET AL. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: An in vitro model of cachexia. *Science* 1985 1985; 229: 867-9.
- 106.- TRACEY KJ, ET AL. Cachectin/tumor necrosis factor mediates changes of skeletal muscle plasma membrane potential. *J Exp Med* 1986;164:1368-73
- 107.-TRACEY KJ, ET AL. Cachectin/tumor necrosis factor induces lethal shock stress hormone responses in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 415-22.
- 108.-TRACEY KJ, ET AL. Shock and tissue injury induces by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-4.
- 109.- TRACEY KJ, ET AL. Cachectin: A hormone that triggers acute shock and chronic cachexia. *J Infect Dis* 1988; 157:413-20.
- 110.-TRACEY KJ, ET AL. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167:1211-27.

- 111.- TRACEY KJ, ET AL. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-4.
- 112.- TRACEY KJ, ET AL. Cachectin/tumor necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1987; 164:415-21.
- 113.- UNANUE ER, ET AL. The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236: 551-7.
- 114.- VADAS P, ET AL. Pathogenesis of hypotension in septic shock: Correlation of circulating phospholipase A2 levels with circulatory collapse. *Crit Care Med* 1988; 16: 1-7.
- 115.- VAN DEVENTER, ET AL. Endotoxaemia: An early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1988; 1: 605-9.
- 116.- THE VETERANS ADMINISTRATION SYSTEMIC SEPSIS COOPERATIVE STUDY GROUP: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *The N Engl J of Med* 1987; 317: 659-65.
- 117.- WAAGE A, ET AL. Glucocorticoids suppress the production of tumor necrosis factor by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *Immunology* 1988; 63:299-302.
- 118.- WAAGW A, ET AL. Association between tumor necrosis factor in serum and fetal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987 1:355-7.
- 119.- WAGER GP, ET AL. Toxic shock syndrome: A review. *Am J Obstet and Gynecol* 1983; 146: 93-101.
- 120.- WALLACH D, ET AL. Sensibilization and desensibilization to lethal effects of tumor necrosis factor and interleukin 1. *J Immunol* 1988; 140: 2994-9.
- 121.- WARNER SJC, ET AL. Interleukin 1 induces interleukin 1: II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. *J Immunol* 1987; 139: 1911-7.
- 122.- WATCHFOGEL YT, ET AL. Fibronectin degradation products containing the cytoadhesive tetrapeptide stimulate human neutrophil degranulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1310-6.
- 123.- WHITFIELD JW, ET AL. Toxic shock syndrome in the puerperium. *JAMA* 1981; 246: 1806-7.
- 124.- WRIGHT GG, ET AL. Lipopolysaccharide releases a priming substance from platelets that augments the oxidative responses of polymorphonuclear neutrophils to chemotactic peptide. *J Infect Dis* 1988; 157:690-6
- 125.- ZIEGLER, ET AL. Tumor necrosis factor in humans. *N Engl J Med* 1988; 218: 1533-5.