



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE SEPSIS
GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO CON
PROTEÍNA C ACTIVADA EN LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA DE LA FUNDACIÓN
CLÍNICA MÉDICA SUR**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA

EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO

P R E S E N T A

DR. PAUL LEAL GAXIOLA



ASESOR DE TESIS: DR. RAÚL CARRILLO ESPER
ASESOR DE TESIS: DR. MARTÍN DE JESÚS SANCHEZ ZUÑIGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dr. Javier Lizardi Cervera
Jefe División de Enseñanza

Dr. Raúl Carrillo Esper
Profesor Titular del Curso Universitario de
Especialización en Medicina del Enfermo en Estado
Crítico y Asesor de Tesis

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zuñiga
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo durante esta larga y maravillosa carrera como médico y como hijo.

Al maestro Dr. Raúl Carrillo Esper por su enseñanza, dedicación y confianza.

Al Dr. Martín de Jesús Sánchez Zuñiga por la colaboración en este trabajo y en mi formación.

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO

Introducción y epidemiología.....	6
Definición de Sepsis	7
Fisiología de la Inflamación	10
Fisiopatología de la Sepsis.....	12
Sistema PIRO en Sepsis.....	15
Trastornos de coagulación en Sepsis.....	19
Modalidades terapéuticas en Sepsis.....	21
Terapia dirigida a bloquear la respuesta inflamatoria.....	22
Terapia dirigida a mejorar la coagulación.....	22
Antitrombina III.....	22
Inhibidor del factor tisular recombinante humano.....	23
Proteína C activada recombinante humana.....	23
PROWESS.....	25
ADRESS.....	30
ENHANCE.....	31
Campaña para incrementar la sobrevida en Sepsis.....	32
Reanimación inicial y abordaje de la infección.....	33
Manejo hemodinámico y terapia.....	35
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
III. JUSTIFICACIÓN	38
IV. OBJETIVO GENERAL	38
V. OBJETIVOS SECUNDARIOS	38
VI. HIPÓTESIS	39
VII. TIPO DE ESTUDIO	39
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
IX. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	40
X. VARIABLES DEPENDIENTES	40
XI. VARIABLES INDEPENDIENTES	40
XII. TAMAÑO DE LA MUESTRA	40
XIII. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	41
XIV. RESULTADOS	42
XV. DISCUSIÓN	53
XVI. CONCLUSIÓN	56
XVII. BIBLIOGRAFÍA	57
XVIII. ANEXO 1	62

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE SEPSIS GRAVE Y
CHOQUE SÉPTICO CON PROTEÍNA C ACTIVADA EN
LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DE LA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la medicina y de la evolución del hombre se ha descrito a los procesos infecciosos como una causa común de enfermedad. El avance de los métodos e investigaciones científicas han mejorado el pronóstico de los enfermos que presentan esta patología. La implementación de recomendaciones y sugerencias descritas en las campañas de sobrevida en sepsis así como la investigación de nuevas estrategias farmacológicas dirigidas contra el proceso infeccioso en base al mejor entendimiento de la fisiopatología de la sepsis han logrado impactar de manera significativa en la sobrevida de los enfermos con sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción multiorgánica.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis tiene una elevada prevalencia entre los pacientes hospitalizados, sobre todo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), y se asocia a una mortalidad elevada. En algunos estudios se reporta que el 11% de las admisiones a la UTI son debidas a sepsis. La incidencia entre los pacientes hospitalizados es de 4.4%, reportándose 367 casos por cada 100,000 habitantes anualmente¹².

Entre la población más afectada se encuentran los inmunodeprimidos, diabéticos, desnutridos, los extremos de la edad, pacientes con cáncer, multi-invadidos (sondas, catéteres), en los que la mortalidad se incrementa hasta en un 64%. Sin embargo la población más afectada por sepsis se encuentra entre los 40 a 65 años de edad. En cuanto al género se encuentran variantes de acuerdo a la población estudiada, sin embargo la mayoría de los reportes indican que el género masculino ingresa con más frecuencia a la UTI con diagnóstico de sepsis².

De las admisiones a la UTI por sepsis el 56% son por patologías médicas, mientras el 25% son por cirugía electiva y el 19% por cirugía de urgencia³. Las infecciones del sistema respiratorio son la causa más común de sepsis (68%), seguidas de las infecciones gastrointestinales (22%),

hematológicas (20%) y tracto urinario (14%). Los días de estancia en la UTI y la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio incrementan el porcentaje de infección y consecuentemente de sepsis³.

Los cultivos son positivos solo en el 60% de los casos. Las infecciones por Gram-positivos se aíslan en el 40% de los pacientes, por Gram-negativos en un 38% e infecciones por hongos en un 17%³.

La mortalidad es del 43% en los enfermos con choque séptico y en aquellos con síndrome de sepsis es del 30%. Sin embargo se observan diferentes porcentajes entre la población estudiada ya que existen reportes de mortalidad que alcanza el 47% de los pacientes que desarrollan choque séptico⁴. El número de órganos afectados también impacta en la mortalidad ya que entre más disfunciones orgánicas se presenten el porcentaje de sobrevivencia disminuye, principalmente en los que desarrollan disfunción cardíaca y respiratoria independientemente del sitio de infección³.

Los costos en la UTI son de 16.7 billones de dólares anualmente en los Estados Unidos de América, estimándose \$22,100 dólares por caso⁵.

DEFINICIÓN

En 1991 la American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) crearon el primer Consenso para la definición de los criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y Sepsis. Posteriormente la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS) y la Surgical Infection Society (SIS) en el 2001 encabezadas por el Dr. Mitchell Levy, se reunieron para la revisión y validación de los criterios de SRIS y Sepsis en base a la literatura reportada hasta ese momento⁶. En la **Tabla 1** se describen los criterios diagnósticos de sepsis descritos en este Consenso.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis.

Infección, documentada o sospechada, y alguno de los siguientes:

Manifestaciones generales

- Fiebre (temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$)
- Frecuencia cardíaca >90 por minuto o $>2\text{DE}$ por arriba del valor para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado de alerta
- Edema de miembros superiores o inferiores o balance positivo de líquidos (>20 mL/kg en 24 horas)
- Hiperglucemia (glucosa sérica >120 mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes

Manifestaciones de inflamación

- Leucocitosis ($>12,000$ μL^{-1})
- Leucopenia ($<4,000$ μL^{-1})
- Cuenta de leucocitos normal con más del 10% de formas inmaduras
- Proteína C reactiva plasmática $> 2\text{DE}$ por arriba del valor normal
- Procalcitonina plasmática $> 2\text{DE}$ por arriba del valor normal

Manifestaciones hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM <70 mmHg, o una disminución $>40\%$ de la basal)
- Svo2 $>70\%$
- Índice cardíaco >3.5 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2.3}$

Manifestaciones de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial (relación Pao2/Fio2 < 300)
- Oliguria (gasto urinario < 0.5 mL·kg·h o 45 mmol/L por lo menos durante dos horas)
- Aumento de la creatinina basal >0.5 mg/dL
- Trastornos de la coagulación (INR >1.5 o un TPTa >60 segundos)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (cuenta plaquetaria $<100,000$ μL^{-1})
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática >4 mg/dL o 70 mmol/L)

Manifestaciones de hipoperfusión tisular

- Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
- Disminución en el llenado capilar

DE: desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; Pao2/Fio2: presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; Svo2: saturación venosa central de oxígeno; TPTa: tiempo parcial de tromboplastina⁵.

SRIS

El SRIS constituye una amplia gama de variables clínicas que son secundarias a procesos infecciosos o no infecciosos como resultado de la activación sistémica de la respuesta inmune innata⁷. Por lo tanto el SRIS se “activa” en los procesos infecciosos, trauma, lesiones térmicas, o en procesos inflamatorios estériles como la pancreatitis aguda.

Se establece que un enfermo tiene SRIS cuando cumple dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: temperatura corporal, $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca, >90 por minuto; hiperventilación corroborada con una frecuencia respiratoria >20 por minuto o una presión parcial de oxígeno arterial (PaCO₂) $<$ de 32 mmHg; y una cuenta leucocitaria $>12,000$ μL o $< 4,000$ μL ⁶.

SEPSIS

La sepsis es cualquier proceso donde exista un SRIS y un proceso infeccioso documentado o sospechado de acuerdo a la evolución clínica,

antecedentes y factores de riesgo de cada individuo. La definición de sepsis tiene como objetivo principal identificar de manera temprana y oportuna a los enfermos que presenten las manifestaciones clínicas para de esta manera mejorar la sobrevida⁶. Estos criterios son aplicables a la población adulta, pediátrica y neonatal.

Infección. Se define como infección al proceso patológico causado por la invasión de tejidos o líquidos corporales o cavidades corporales normalmente estériles por organismos patógenos o potencialmente patógenos⁶.

SEPSIS GRAVE

El concepto de sepsis grave se refiere al proceso séptico que se complica con un proceso de disfunción o falla orgánica⁶. La escala de disfunción orgánica más empleada en la UTI es el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)⁸, validado posteriormente como un instrumento de evolución clínica y pronóstico en la UTI⁹.

Los enfermos que presentan sepsis grave tienen una alta morbilidad además de un alto costo en el tratamiento².

CHOQUE SÉPTICO

Se refiere a un estado de falla circulatoria aguda caracterizado por hipotensión arterial sistémica que es atribuida a un proceso infeccioso una vez que se han descartado otras causas. Un episodio de hipotensión arterial sistémica se define como una presión arterial sistólica \leq a 90 mmHg, una presión arterial media $<$ 60 mmHg o una disminución de la presión arterial sistólica $>$ 40 mmHg de la basal, a pesar de un adecuado aporte de volumen, en la ausencia de otras causas de hipotensión⁶.

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

Se refiere a un conjunto de enfermedad donde se encuentran comprometidas las funciones orgánicas normales que son necesarias para llevar a cabo la homeostasis. El síndrome de disfunción multiorgánica tiene variantes clínicas que pueden ir desde un estado hiper-inflamatorio a un estado de parálisis inmune que culminan con la muerte de los enfermos. Se han presentado dificultades en la caracterización de los enfermos con este síndrome ya que algunos enfermos admitidos a la UTI presentan cierto daño orgánico previo a un síndrome de sepsis⁶.

FISIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

Después de la agresión tisular, ya sea por sustancias químicas, trauma, lesión térmica, bacterias o cualquier otro fenómeno, se liberan múltiples sustancias que en conjunto inicialmente producen cambios locales tisulares. A esta serie de eventos se denomina inflamación¹⁰.

La respuesta inflamatoria es una respuesta rápida, humoral y celular, amplificada pero controlada, en la cual la cascada de citocinas, el complemento, las quininas, la coagulación y la cascada fibrinolítica son disparadas en conjunto por la activación de macrófagos y las células endoteliales por elementos bacterianos¹¹.

El proceso inflamatorio se ha descrito clásicamente en cuatro fases o procesos. Estos cambios locales están diseñados para controlar o limitar el proceso inflamatorio en el sitio de lesión, y se describen a continuación:

FASES DE LA INFLAMACIÓN

VASODILATACIÓN

La vasodilatación es el primer fenómeno que se presenta después de la lesión tisular. Se debe a 1) el aumento en la producción de óxido nítrico (ON), por la activación de la sintasa de ON en las células endoteliales y leucocitos. Esta activación produce relajación del músculo liso vascular al reaccionar con el grupo HEME de la guanilatociclasa, activándola y aumentando la producción de GMPc que ejerce un efecto vasodilatador, y 2) la producción de prostaglandinas (PG), por la interacción del ácido araquidónico de las membranas celulares con la enzima ciclooxigenasa.

La respuesta vasodilatadora está diseñada para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores de inflamación hacia el sitio de lesión o infección⁹.

INCREMENTO EN LA PERMEABILIDAD MICROVASCULAR

Uno de los primeros resultados de la inflamación es la “tabicación” del área de lesión separándolo del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y linfáticos del área inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógeno, de forma que el líquido apenas puede pasar a través de los espacios. Este proceso de tabicación retrasa la extensión de las bacterias o de los productos tóxicos, además de trasladar los mediadores solubles, tales como anticuerpos y proteínas de fase aguda hacia el sitio de la lesión. Los mediadores que se encargan de incrementar la permeabilidad vascular son la histamina, la

bradiginina, la serotonina, las prostaglandinas, los diferentes productos de reacción del sistema del complemento, los productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre, y múltiples sustancias hormonales llamadas linfocinas que son liberadas por las células T sensibilizadas^{9,10}.

MIGRACIÓN LEUCOCITARIA

La estasis localizada y el incremento en la permeabilidad microvascular propician exudación de fluido rico en proteínas. Este proceso favorece el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares, fenómeno denominado migración.

Inicialmente la unión de los leucocitos a las células endoteliales es favorecida por las citocinas pro-inflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) α , Interleucina (IL)-1, IL-2, y el Interferón- γ (IF- γ), al inducir la expresión en la superficie celular de selectinas (SE y SP). Cuando la producción de citocinas es continua se expresan moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales llamadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2), así mismo los leucocitos expresan en su superficie celular moléculas de adhesión tipo integrinas (LFA-1 y MAC-1).

La migración de los leucocitos es mediada por factores quimiotácticos como los componentes del complemento (C5), productos bacterianos (LPS) e Interleucina-8 (IL-8)¹⁰.

RESPUESTA DEL MACRÓFAGO Y EL LEUCOCITO DURANTE LA INFLAMACIÓN

Al inicio de la inflamación los macrófagos ya presentes en los tejidos, comienzan de inmediato las acciones fagocíticas, separándose de sus uniones y haciéndose móviles, formando la primer línea de defensa contra la infección durante la primera hora.

La segunda línea de defensa está a cargo de los leucocitos, activándose y agregándose a la zona de inflamación. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de los polimorfonucleares a los tejidos inflamados, junto con la síntesis y secreción de citocinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos,

tromboxanos, factor activador de plaquetas (FAP), radicales libres de oxígeno (ROS), ON y proteasas.

Cuando la célula endotelial es activada cambia su fenotipo anticoagulante a un fenotipo pro-coagulante y pro-adhesivo, favoreciendo la trombosis local al activar la cascada de la coagulación⁹.

Una respuesta inflamatoria regulada tiene un componente pro-inflamatorio (FNT α , IL-1, IL-2, IF- γ) y un componente anti-inflamatorio (IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador β , el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas). Este balance resulta de una activación efectiva y subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria sistémica¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La respuesta del sistema inmune innato a la exposición de los productos bacterianos, virales, parasitarios o fúngicos crean diferentes vías de señalización celular que activan una cascada de eventos endoteliales, humorales, inflamatorios y procoagulantes los cuales, si son inadecuados, producen disfunción orgánica y muerte¹².

Las primeras investigaciones en sepsis fueron desarrolladas a partir de la interrelación de las bacterias Gram-negativas con el sistema inmune innato, determinándose que los componentes de la pared celular, especialmente el Lipopolisacárido (LPS), era el responsable del SRIS.

RESPUESTA INMUNE INNATA A LAS BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS

Las bacterias Gram-negativas tienen como característica principal poseer una membrana celular. El componente de la membrana celular es la endotoxina o Lipopolisacárido (LPS), el cual a su vez está compuesto por un antígeno variable (cadena O) y un antígeno A (lípidos A), encargado de disparar la respuesta inmune en el organismo.

La respuesta inmune se inicia por el reconocimiento del LPS a través de una proteína especializada en unir el LPS, llamada Proteína Ligadora de Lipopolisacárido (LBP), que es sintetizada por el hígado. El complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito a través de un receptor específico de membrana (CD14), el cual al ser activado transmite una señal intracelular mediante el receptor Toll (TLR)-4¹⁰. Otra proteína con capacidad para fijar el LPS es la Proteína Bactericida/Incrementadora de la permeabilidad (BPI), la

cual entra en contacto con el CD14 y activa la señalización intracelular, además de tener propiedades bactericidas¹³. Esta señalización intracelular tiene como resultado la expresión del Factor Nuclear (FN) κ B, ubicado en el citoplasma celular, el cual se encarga de la transcripción de citocinas, moléculas de adhesión, y diversos mediadores de la inflamación como la IL-1 y el FNT α ¹⁴. Las citocinas pro-inflamatorias regulan a la alta las moléculas de adhesión en los neutrófilos y células endoteliales.

El FN κ B también se encarga de la transcripción de mediadores anti-inflamatorios como la IL-10. La actividad del FN κ B está regulada a la baja mediante la expresión del Inhibidor del FN κ B, el cual mantiene la homeostasis intracelular, impidiendo una respuesta exagerada del estado pro-inflamatorio¹².

RESPUESTA INMUNE INNATA A LAS BACTERIAS GRAM-POSITIVAS

Las bacterias Gram-positivas pueden activar el sistema inmune mediante dos mecanismos. Primero, los estafilococos o los estreptococos producen exotoxinas que reaccionan como “superantígenos”. Segundo, las bacterias Gram-positivas liberan componentes de la membrana que activan diversas cascadas que culminan en choque séptico¹⁵.

Los superantígenos tienen la propiedad de activar a las células T a través de la unión a la cadena beta-V y a los macrófagos mediante interacciones indirectas con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) II, con la consecuente liberación de citocinas¹⁶.

Los componentes de la membrana de las bacterias Gram-positivas incluyen peptidoglucanos, ácido teicoico, y ácido lipoteicoico, los cuales tienen la propiedad de estimular la producción de citocinas, activar el complemento, la agregación plaquetaria, activar la cascada de la coagulación e incrementar la permeabilidad de las membranas celulares. Los componentes de la membrana también son expuestos al receptor específico de membrana CD14, al igual que las bacterias Gram-negativas, activándose una señalización intracelular en estos casos a través del TLR-2. Incrementando así, la expresión del FN κ B y la producción de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias¹⁷. Las diferentes vías de reconocimiento de la respuesta inmune innata se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Vías de reconocimiento de la respuesta inmune innata de diferentes microorganismos.

Patrón de reconocimiento molecular	Patrón molecular reconocido
LBP	Lípido A del LPS
Colectinas	
SP-A y SP-D	Microbios y virus
MBP	Patrones carbohidrato específicos de microbios y virus (especialmente estructuras de repetición) del LPS, LTA, y mannan para hongos.
Patrón de reconocimiento de receptor	
TLR	LPS
TLR4	LPS
TLR2	LTA, peptidoglucano de las bacterias Gram-positivas, lipoarabinomannan de micobacterias.

LBP: Proteína fijadora de Lipopolisacárido; LPS: Lipopolisacárido; SP-A: Colectina del surfactante A; SP-D: Colectina del surfactante D; MBP: Proteína fijadora de mannososa; ALT: Ácido Lipoteicoico; TLR: Receptor Toll¹⁴.

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS T

Los microorganismos a través de diferentes vías de señalización activan a las células B, con la consecuente liberación de inmunoglobulinas (IG) que se unen a los microorganismos, facilitando de esta manera la destrucción por las células asesinas naturales (NK)¹⁸.

Las células T (CD4+) se dividen en células T Helper Tipo 1 (Th1) y células Helper Tipo 2 (Th2). Ambos tipos de células T son activadas en los procesos infecciosos, y cada una tiene patrones de respuesta inmune diferentes. Las células Th1 secretan citocinas pro-inflamatorias como el FNT α , IL-1, IL-2 y el IF γ , mientras que las células Th2 secretan citocinas anti-inflamatorias como la IL-4 y la IL-10, dependiendo del microorganismo patógeno, el sitio de infección, el tamaño del inóculo y otros factores¹⁹. Los enfermos con respuesta inflamatoria por quemaduras o trauma tienen patrones de respuesta de las células Th2 y disminución de la respuesta por células Th1²⁰.

EL SISTEMA PIRO EN SEPSIS

El desarrollo de un sistema que pudiera clasificar a los enfermos con sepsis en cualquiera de sus estadios clínicos fue diseñado en la Conferencia Internacional de las Definiciones de Sepsis del 2002 con el objetivo de estadificar y realizar una descripción precisa de los enfermos con esta patología en base a cuatro conceptos que son: los factores **P**redisponentes, la naturaleza y la extensión de la agresión (en el caso de sepsis, **I**nfección), la naturaleza y la magnitud de la **R**espuesta del huésped y el grado de disfunción **O**rgánica, el sistema **PIRO**⁵.

PREDISPOSICIÓN

El estado de salud previo a un estado séptico influye de manera significativa en la evolución clínica, decisiones terapéuticas y pronóstico de los enfermos. Sin embargo, la mejor explicación de los factores que determinan la susceptibilidad a los procesos infecciosos es atribuida a los factores genéticos.

Los avances en biología molecular han aportado información sobre los factores genéticos que determinan la respuesta del organismo a la infección²¹. Despertando el interés de las investigaciones en los polimorfismos genéticos.

Un polimorfismo es una variación de la secuencia del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que ocurre en por lo menos el 1% de la población²². El resultado es la variación de la secuencia de un aminoácido en el producto de un gen o cuando directamente afecta a la transcripción, la estabilidad o la traslación del Ácido Ribonucleico (ARN) mensajero²³. Se han descrito hasta 1.4 millones de variaciones de la base nucleótido en el genoma humano²⁴.

La proteína de membrana CD14 presente en los macrófagos y monocitos también está presente en el plasma en forma soluble. Una sobre-expresión de CD14 se ha asociado con elevada mortalidad tanto en las infecciones Gram-positivas como Gram-negativas^{25,26}.

Los polimorfismos de la BPI incluyen los cambios en la posición 216 del aminoácido lisina por glutamina (Lys216Glu) y cambios en la posición 98 de cistina por glicina (Cys98Gly). En particular los cambios de Cys98Gly tienen relevancia clínica en individuos hombres heterocigotos al incrementar el riesgo de sepsis y muerte por disfunción orgánica²⁷.

Los polimorfismos de los TLR4 en la posición 299 del aminoácido aspartato por glicina (Asp299Gly) se han correlacionado con una baja expresión intracelular del FN κB en estudios *in vitro* al ser expuesto a LPS²⁸.

También se han descrito polimorfismos en TLR2^{29,30}, receptores de IG γ^{31,32}, FNT α^{33,34,35}, IL, que se han asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar sepsis e incremento en la mortalidad de los enfermos.

En el futuro será posible determinar individualmente la selección de medicamentos, las dosis necesarias y predecir la evolución clínica usando información genética a partir de la presentación de la enfermedad³⁶.

INFECCIÓN

El sitio, tipo y la extensión de la infección tienen un impacto en la evolución y pronóstico de los enfermos⁵. Las infecciones intra-abdominales y pulmonares tienen una alta prevalencia en la UTI correspondiendo la mayoría de las veces a infecciones por bacterias Gram-negativas^{1,4}. Los enfermos con síndrome de sepsis tienen una mortalidad del 30%, la sepsis grave de 33% y el choque séptico de 43%¹.

Las infecciones por bacterias Gram-positivas difieren en los patrones de respuesta con respecto a las infecciones de las bacterias Gram-negativas. Además las infecciones nosocomiales tienen una mortalidad más elevada con respecto a las infecciones secundarias a una bacteremia primaria.

La infección por hongos u otros microorganismos oportunistas tienen también una estrecha relación con el pronóstico de los enfermos admitidos en la UTI, es por eso que la adecuada y temprana detección de las infecciones y una terapéutica dirigida temprana mejora el pronóstico de los enfermos³⁷.

RESPUESTA

La respuesta del organismo a la infección varía individualmente. Los patrones de respuesta se han comprendido mejor con los estudios de los polimorfismos genéticos que determinan que individuo desarrollará una respuesta exagerada a la infección de aquellos que desarrollarán un estado de anergia celular.

El SRIS se caracteriza por la sobre-expresión de citocinas inflamatorias como el FNT α, IL-1, IL-2 y el IF γ. Predominando la activación leucocitaria, regulación a la alta el FN κB y un estado de hiper-inflamación.

Inicialmente la sepsis se caracteriza por incremento de los mediadores pro-inflamatorios; sin embargo, si la sepsis persiste puede cambiar a un estado hipo-inmune anti-inflamatorio¹⁹, también denominado CARS (counter-inflammatory response syndrome), por el predominio de las células CD4 Th2, con incremento de IL-10 principalmente.

La anergia celular es un estado donde no hay respuesta al estímulo del antígeno. En los casos de anergia celular no hay incremento de Th1 o de Th2, no hay proliferación de las células T ni citocinas. La apoptosis se encuentra incrementada principalmente en las células del epitelio intestinal, las células dendríticas, las células B.

Los patrones evolutivos de la sepsis se resumen de una manera más representativa a través del complejo **CHAOS**. Que se refiere al **C**ompromiso hemodinámico o choque con predominio del SRIS, la **H**omeostasis o equilibrio entre el SRIS y CARS, la **A**poptosis celular con mínima inflamación, disfunción **O**rgánica con predominio del SRIS y la **S**upresión del sistema inmune con predominio de CARS.

DISFUNCIÓN ORGÁNICA

La disfunción orgánica es el factor determinante de la evolución y pronóstico de enfermedad. Por lo general se presenta como un estado de SRIS con la consecuente falla de órganos, secundaria a la liberación de citocinas que culminan con la disrupción de la homeostasis celular de los órganos, aunque también se presenta como un estado de parálisis inmune y apoptosis celular. En la **Tabla 3** se resumen los modelos clínicos del síndrome de disfunción multiorgánica³⁸.

El sistema PIRO permite de manera sensible determinar la evolución y el pronóstico de los enfermos que se ingresan a la UTI³⁹. Además de explicar los cambios durante los estadios de sepsis en los enfermos críticamente enfermos.

Tabla 3. Diferentes modelos clínicos del Síndrome de Disfunción Multiorgánica³⁷.

Proceso patológico	Manifestaciones
Infección incontrolada	Infección persistente, infección nosocomial adquirida en la UTI, endotoxemia
Inflamación sistémica	Incremento de citocinas (IL-6,IL-8, FNT), leucocitosis, aumento de la permeabilidad capilar.
Parálisis inmune	Infección nosocomial, incremento en las citocinas anti-inflamatorias (IL-10), disminución de la expresión del CMH-DR.
Hipoxia tisular	Incremento del ácido láctico.
Coagulopatía microvascular y activación del endotelio.	Incremento en la actividad pro-coagulante, disminución en la actividad anti-coagulante, incremento del factor de von Willebrand y de la trombomodulina; incremento en la permeabilidad capilar.
Apoptosis	Incremento en la apoptosis de las células linfocíticas y epiteliales, disminución de la apoptosis de los neutrófilos.
Cambios en la función gastro-intestinal	Infecciones por microorganismos entéricos, endotoxemia, activación de las células de Kupffer.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN SEPSIS

La liberación de citocinas pro-inflamatorias como el FNT e IL-1 por los macrófagos producen daño endotelial, adhesión de leucocitos a las células endoteliales, la producción de ON, activación del complemento y la coagulación⁴⁰. La activación de las vías de coagulación junto con el daño endotelial tiene como resultado la trombosis microvascular, con consumo secundario de los anticoagulantes naturales como la antitrombina (AT) III, proteína C, proteína S, y coagulación intravascular diseminada (CID)⁴¹.

La patogénesis de la CID inicia con la activación y la producción de citocinas pro-inflamatorias (FNT, IL-1, e IL-6), y es el resultado de la combinación de una formación excesiva de fibrina y una disminución en la remoción de la fibrina por una disminución de la actividad del sistema fibrinolítico⁴².

Este incremento en la producción de fibrina tiene como consecuencia 1) mayor daño endotelial y activación del Factor Tisular (FT) y 2) disfunción del sistema anticoagulante natural [AT III, proteína C, proteína S y el inhibidor del

FT (IFT)]. La inhibición de la fibrinólisis es mediada por el incremento en la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (IPA-1). Por lo tanto, en la CID inducida por sepsis existe un desequilibrio entre el estado procoagulante y anti-coagulante, predominando al final un estado procoagulante⁴¹.

DAÑO ENDOTELIAL Y LA ACTIVACIÓN DEL FACTOR TISULAR

El FT es una glucoproteína presente en tejidos intravasculares como extravasculares, la capa adventicia de los vasos sanguíneos contienen grandes cantidades de FT, el cual al haber una lesión del endotelio vascular queda expuesto a los componentes sanguíneos. El complemento, las endotoxinas, el FNT y la IL-1 tienen la capacidad de incrementar la expresión de FT de las células endoteliales⁴³.

El FT expuesto se une y activa al Factor VII (FVIIa), formando un complejo que activa a su vez al Factor IX (FIX) y al Factor X (FX). El complejo FT-FVIIa-FXa convierte la protrombina en trombina, formando de esta manera la fibrina. La formación de complejos FT-FVIIa no tienen la capacidad de inducir una formación excesiva de fibrina, sin embargo la activación del FIX por el complejo FT-FVIIa perpetúan la formación de trombina y fibrina⁴⁴.

ACTIVIDAD DE LA ANTITROMBINA III

La AT III es un potente inhibidor de casi todas las enzimas de la coagulación, principalmente la trombina. La AT III tiene la capacidad de formar complejos con la trombina (TAT) encargándose de esta manera de la regulación de la coagulación. En condiciones fisiológicas las células endoteliales producen heparán-sulfato que incrementa la actividad de la AT III y la formación de complejos TAT. La AT III también inhibe la agregación plaquetaria mediante la liberación de PG I₂⁴⁵. La síntesis de heparán-sulfato es inhibida por la actividad de las endotoxinas⁴⁶. La disfunción del sistema AT III en los enfermos con sepsis es resultado de 1) un incremento en el consumo por la excesiva formación de trombina, 2) una vida media más corta, 3) una degradación acelerada por las elastasas de los neutrófilos activados, y 4) disminución de la producción hepática de AT III⁴⁷.

PROTEÍNA C Y PROTEÍNA S

Ambas son antiproteasas sintetizadas por el hígado y son dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por la trombina cuando esta unida con la proteína de las células endoteliales, la trombomodulina (TM). La proteína C activada (PCa) regula la coagulación por la inhibición del Factor V activado (FVa) y del Factor VIII activado (FVIIIa) y la neutralización del IPA-1. La proteína S es un cofactor indispensable en las propiedades anticoagulantes de la PCa⁴⁸. La proteína S está presente en el plasma en dos formas: en su forma activa, capaz de fijarse a la proteína C, o en su forma inactiva unida a la proteína C4b (C4bBP) del complemento, en esta última forma la Proteína S es incapaz de unirse a la proteína C. Las reacciones inflamatorias incrementan la actividad de la C4bBP incrementándose la afinidad de la proteína S y disminuyendo su unión a la PCa⁴⁹.

Los niveles de proteína C en los enfermos con sepsis están notablemente disminuidos y están asociados a un mal pronóstico^{50,51,52}. La disminución de los niveles de proteína C está relacionada al incremento en el consumo; sin embargo, la PCa también forma complejos con el inhibidor de la proteína C (IPC) disminuyendo de esta manera las propiedades antitrombóticas de la PCa⁵³.

La TM es una glucoproteína presente en la superficie de las células endoteliales. Cuando une a la trombina activa a la proteína C a través de la interacción con el receptor de la célula endotelial de la proteína C (EPCR). Las endotoxinas y el FNT disminuyen la expresión de TM y EPCR en las células endoteliales⁵⁴, limitando la actividad antirombótica de la proteína C e incrementándose la generación de trombina y fibrina⁵⁵.

INHIBIDOR DEL FACTOR TISULAR

El IFT es una glucoproteína de 276 aminoácidos y es el único inhibidor natural del FT. Está presente en el organismo 1) circulando en el plasma unido a lipoproteínas, 2) en la superficie de las células endoteliales, y 3) unida a las plaquetas⁵⁶. El IFT presente en la superficie de las células endoteliales se une y forma complejos con el FT-FVIIa-FXa, bloqueando la conversión de protrombina en trombina, y regulando la generación de trombina y fibrina⁵⁷.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La vía fibrinolítica se activa en las primeras etapas de la sepsis; sin embargo, en el periodo máximo de activación de la coagulación, el proceso fibrinolítico se inactiva⁵⁸.

La plasmina es el principal agente de la vía fibrinolítica. La conversión de plasminógeno a plasmina está determinada por dos activadores: el factor activador del plasminógeno tisular (tPA) y el uroquinasa activadora de plasminógeno (u-PA). La inhibición de estos activadores o la formación de complejos Plasmina-Antiplasmina (PAP) atenúan la respuesta fibrinolítica. El IPA-1, producido en las células endoteliales, crea complejos con el tPA e inhibe la conversión del plasminógeno⁵⁹. El IPA-1 en la sepsis se incrementa por el FNT, plaquetas, células endoteliales y los polimorfonucleares⁶⁰.

MODALIDADES TERAPEUTICAS EN SEPSIS

El tratamiento de los enfermos con síndrome de sepsis, sepsis grave o choque séptico ha despertado gran interés por varios motivos. 1) El gran número de enfermos que ingresa a los centros hospitalarios por un cuadro de sepsis y sus variantes clínicas, 2) el incremento de la incidencia en la población adulta a través del tiempo, 3) la elevada mortalidad sobre todo en sepsis grave y choque séptico, y 4) el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Las modalidades terapéuticas investigadas en sepsis incluyen el uso de fármacos que bloquean la respuesta inflamatoria a diferentes niveles, sin embargo no todas las intervenciones han demostrado resultados favorables en la evolución de los enfermos.

TERAPIA DIRIGIDA A BLOQUEAR LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Múltiples fármacos se han desarrollado encaminados a bloquear la respuesta inflamatoria en los enfermos con sepsis como las dosis altas de esteroides, anticuerpos contra el FNT, antagonistas de los receptores de IL-1, anticuerpos anti-endotoxina¹¹. Sin obtener resultados favorables en la evolución de los enfermos, ya que algunos incrementaban la mortalidad de los mismos comparados con placebo⁶¹.

TERAPIA DIRIGIDA A MEJORAR LA COAGULACIÓN

En los estados de choque séptico y disfunción orgánica el deterioro de las funciones orgánicas es secundario a la generación de trombos en la

microvasculatura de los tejidos, de esta manera comprometiendo el flujo sanguíneo a los mismos. Las investigaciones en fármacos que mejoren el balance del estado pro-coagulante y el estado anti-coagulante tienen relevancia en el aspecto de que así mejorará la perfusión a dicho órgano además de mejorar el estado del endotelio y menor actividad pro-inflamatoria.

ANTITROMBINA III

Las investigaciones de la terapia con AT III se iniciaron desde 1985, con más de nueve estudios aleatorizados para su administración en los enfermos críticamente enfermos⁶². Sin embargo, solo uno de ellos ha demostrado una disminución de la mortalidad⁶³. Otra de las desventajas de la terapia con AT III es el alto índice de sangrado en los enfermos con sepsis grave⁶⁴.

INHIBIDOR DE FACTOR TISULAR RECOMBINANTE

La terapéutica con IFT recombinante en ciertos modelos animales han demostrado una disminución en la mortalidad⁶⁵, con resultados similares cuando fue administrado a individuos después de la administración de endotoxina⁶⁶. Sin embargo, en enfermos con cuadros de sepsis grave y choque séptico no tuvo impacto en la mortalidad con respecto al placebo⁶⁷.

PROTEINA C ACTIVADA RECOMBINANTE HUMANA (PCArh)

Diversos estudios han demostrado que la deficiencia de proteína C en sepsis tiene una elevada prevalencia en los enfermos sépticos (>85%)^{68,69}, además de estar estrechamente relacionada con el incremento en la mortalidad⁷⁰. Los niveles de proteína C plasmática en los enfermos que desarrollan choque séptico y los que solo desarrollan un cuadro de sepsis grave correlacionan con un mal pronóstico, siendo más bajos en los primeros⁷¹, sugiriendo que la deficiencia de proteína C en los procesos infecciosos en aquellos enfermos que progresan a sepsis grave o choque séptico tiene un papel importante en el desbalance de la coagulación, con un incremento en el estado pro-coagulante y disminución del estado anti-coagulante, caracterizado por altos niveles del Dímero-D y disfunción orgánica por el compromiso de la perfusión a los tejidos. Estos hallazgos dieron pauta al desarrollo de modelos experimentales de sepsis y el tratamiento con proteína C activada en animales.

Los primeros modelos experimentales de sepsis y la administración de PCArh fueron desarrollados inicialmente en babuinos. En estas investigaciones se administraron grandes cantidades de *Escherichia coli* junto con la administración de PCArh, encontrándose una disminución en la mortalidad, disminución de los niveles sanguíneos de neutrófilos y de disfunciones orgánicas⁷².

Otros modelos animales como las ratas y conejos, también mostraron los mismos resultados antes descritos, además demostraron una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, mediante la medición de citocinas como el FNT α , IL-1, disminución de la coagulopatía, mejoría de la función hepática, y disminución del IPA-1^{73,74,75}.

El primer ensayo clínico de fase II se desarrollo en 131 enfermos con sepsis grave para determinar la seguridad, determinar la dosis y la duración de la infusión de PCArh, y así determinar la dosis en los siguientes ensayos clínicos⁷⁶. El estudio se diseño en dos etapas, done los enfermos fueron aleatorizados para recibir PCArh, dosis de 12, 18, 24 o 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 48 horas en infusión continua (Etapa 1), o PCArh a dosis de 12, 18, 24 o 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 96 horas en infusión continua (Etapa 2) contra la infusión continua de placebo (solución salina al cero punto nueve por ciento).

La monitorización del (Tiempo Parcial de Tromboplastina) TTPa se realizó en la cabecera de los enfermos, con determinaciones periódicas, las velocidades de infusión se podían disminuir en un 25 a 75% en los casos donde se obtuvieran TTPa mayores de 95 segundos. Durante la Etapa 1 las dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ incremento el TTPa en el 50% de los enfermos, por lo que en la fase II no se usaron estas dosis. Las determinaciones séricas de Dímero-D, fibrinógeno, cuenta plaquetaria, IL-6, tiempo de protrombina y proteína C fueron medidas en todos los enfermos. El objetivo primario de este ensayo era determinar el mejor rango de dosis y tiempo de infusión con respecto a la disminución de los niveles de Dímero-D en estos enfermos.

Para fines estadísticos los grupos fueron divididos en grupos de dosis bajas de PCArh (12 y 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) y dosis altas de PCArh (24 y 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). En total a 16 enfermos tratados con PCArh se les disminuyó la dosis de infusión debido a un incremento en el TTPa mayor de 95 segundos en comparación a un enfermo del grupo placebo ($p=.015$). De los enfermos en el grupo de dosis

altas de PCArh, en el 35.9% se modificó la dosis comparados con el 3.9% de los que recibieron dosis bajas de PCArh y 7.3% de los del grupo placebo. No hubo significancia estadística de eventos de sangrado grave entre los enfermos tratados con PCArh (4 de 90;4.4%) y los del grupo placebo (2 de 41;4.9%) o entre reacciones adversas (38.9% PCArh; 46-3% placebo, $p=0.984$). Los enfermos del grupo de altas dosis de PCArh tuvieron disminuciones de los niveles de Dímero-D con significancia estadística en los días 2-5, los mismos resultados se presentaron en los niveles de IL-6 ($p=0.001$).

Después de iniciar la infusión de PCArh se obtuvieron concentraciones séricas en la primeras dos horas. Las concentraciones de PCArh disminuyeron rápidamente después de interrumpir la administración, con concentraciones menores de 5 ng/mL en las primeras 4.5 horas.

De las dosis administradas en este ensayo clínico, la dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 96 horas fue seleccionada para investigaciones subsecuentes por su capacidad para disminuir los niveles de Dímero-D en estos enfermos.

EL ESTUDIO PROWESS

Posteriormente el ensayo clínico de fase III, denominado Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS), se desarrollo con la finalidad de evaluar la eficacia de la PCArh para reducir la mortalidad en los enfermos con sepsis grave⁷⁷.

El diseño del estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en donde participaron 164 centros hospitalarios de 11 países. Para ingresar al estudio los enfermos debían de presentar tres o más signos de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 24 horas y disfunción orgánica inducida por sepsis de uno o más órganos y que esta disfunción no tuviera más de 24 horas de evolución. El tratamiento debería de iniciar en las primeras 24 horas de cumplidos los criterios a una dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en infusión continua durante 96 horas de PCArh o placebo (solución salina al 0.9 por ciento) durante 96 horas en infusión continua.

La infusión de PCArh o placebo era interrumpida una hora antes de la realización de cualquier procedimiento percutáneo o quirúrgico mayor, y reiniciada 1 hora y 12 horas después del término, respectivamente, en la ausencia de cualquier complicación por un evento de sangrado. Los eventos de sangrado grave fueron definidos como aquellas circunstancias donde se

presentara 1) hemorragia intracraneal, 2) la necesidad de administrar dos o más concentrados eritrocitarios en uno o dos días consecutivos y 3) trastornos hemorrágicos que comprometieran la vida del enfermo. Debido a las propiedades de la PACrh en la coagulación también se definieron eventos tromboticos graves que incluían: trombosis arterial cerebral, infarto cerebral, accidente cerebro-vascular, infarto agudo al miocardio, trombosis arterial periférica, trombosis venosa profunda, o tromboembolia pulmonar.

El estudio fue diseñado para incluir 2280 enfermos. Un comité independiente del estudio debería de realizar análisis del estudio cuando se alcanzaran los primeros 760 enfermos y otro análisis cuando se alcanzaran 1520 enfermos. Con posibilidad de suspender el estudio si la administración de PCArh era estadísticamente significativa para reducir la mortalidad con respecto al placebo. En la revisión del segundo análisis por el comité independiente, realizada en Junio del 2000, se recomendó la suspensión del ensayo clínico ya que la disminución de la mortalidad en el grupo de PCArh había alcanzado la significancia estadística.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 1690 enfermos que recibieron PCArh o placebo, esta cifra es superior al corte de 1520 enfermos ya que fueron incluidos antes de que el segundo análisis arrojara los resultados.

Veintiocho días después del inicio de la infusión, 259 de 840 enfermos en el grupo placebo (30.8%) y 210 de 850 (24%) en el grupo de PCArh habían fallecido. Esto se asoció a una reducción del riesgo absoluto de muerte de 6.1%($p=0.005$) y una reducción del riesgo relativo de muerte de 9.4% (Intervalo de Confianza 95%, 6.6 a 30.5). Demostrando que 1 vida adicional se puede salvar por cada 16 enfermos tratados con PCArh (número necesario a tratar).

Los niveles de Dímero-D al inicio de la infusión eran similares entre los grupos. A partir del primer y hasta el séptimo día los niveles de Dímero-D disminuyeron, con significancia estadística en comparación con el grupo placebo, indicando una disminución en la generación de trombina. Los niveles de Dímero-D después del término de la infusión se incrementaron, indicando que el proceso pro-coagulante en los enfermos con sepsis persiste durante más tiempo y que el tratamiento con PCArh durante periodos más prolongados pueden tener un efecto favorable en esta patología.

Los niveles de IL-6 disminuyeron con relevancia estadística en los enfermos tratados con PCArh respecto a los enfermos tratados con placebo, correlacionando el efecto anti-inflamatorio de la PCArh, que a su vez disminuye la activación plaquetaria, la activación de los neutrófilos, la producción de citocinas por el LPS, y la adhesión mediada por las selectinas al endotelio vascular.

En los subgrupos de enfermos divididos de acuerdo al puntaje de APACHE II, género, número de disfunciones orgánicas, tipo de infección (Gram-positivo, gram-negativo o mixto), sitio de infección, y la presencia o ausencia de deficiencia adquirida de proteína C, también se observó una tendencia favorable.

Los eventos de sangrado grave fueron más altos en el grupo de PACrh (3.5%) que en grupo placebo (2.0%), ($p=0.06$). Esta diferencia solo se observó durante el tiempo que duró la infusión, posteriormente la incidencia fue similar. Tanto en los enfermos del grupo PACrh como los del grupo placebo, los eventos de sangrado grave se observaron en los enfermos que tenían predisposición para presentar sangrado, como úlcera gastrointestinal, TTPa mayor de 120 segundos, TP prolongado (INR mayor de 3.0) y una cuenta plaquetaria menor de 30,000 por milímetro cúbico y permaneció en esos niveles a pesar de la terapia estándar, lesión por trauma de vasos grandes, o trauma de algún órgano con alta perfusión. Estos resultados sugieren que un evento de sangrado grave se presentará por cada 66 enfermos tratados con PCArh.

No se detectaron anticuerpos anti-PCArh en ningún enfermo en este ensayo clínico. Tampoco se observó un incremento en la incidencia de eventos trombóticos secundarios al tratamiento con PCArh, y el efecto anti-inflamatorio no se asoció a un incremento en la incidencia de nuevas infecciones.

ANÁLISIS DE LOS SUBGRUPOS

Cuando una intervención terapéutica demuestra mejorar la sobrevida de los enfermos, surge la interrogante si este efecto es observado entre los subgrupos de enfermos. Desafortunadamente, los ensayos clínicos tienen la potencia estadística para determinar la eficacia de una intervención para el total de la muestra estudiada, y no para la determinación de la misma intervención entre los subgrupos⁷⁸.

Los investigadores realizaron correlaciones logísticas entre los subgrupos del PROWESS, para de esa manera desdoblar los resultados por subgrupos, previamente definidos en el estudio PROWESS⁷⁹.

El subgrupo del PROWESS donde se presentaron eventos de sangrado, el 57% fue clasificado como moderado en gravedad y 83% como moderado y grave. En el grupo de PCArh, 3.5% (n=30) de los enfermos presentó un evento de sangrado grave en los primeros 28 días que duró el estudio comparado con un 2.0% (n=17) de los enfermos en el grupo placebo (p=0.06). Los eventos trombóticos se presentaron en un 2%(n=17) en el grupo de PCArh y en un 3.0% (n=25) en los enfermos del grupo placebo (p=0.20)⁷⁸.

La mortalidad del PROWESS, mostró que en el subgrupo de enfermos con urosepsis fue más alta comparada con el grupo placebo. Los índices de mortalidad fueron menores en el grupo de PCArh comparado con el grupo placebo para todos los subgrupos con respecto al estado de CID, deficiencia de proteína C, TP, TTPa, cuenta plaquetaria, y niveles de IL-6. La mortalidad en el grupo de PCArh fue menor comparada con placebo a pesar del número de disfunciones orgánicas presentadas al inicio del tratamiento. En el subgrupo de 418 enfermos con solo una disfunción orgánica, el 85% correspondía a insuficiencia cardíaca o respiratoria. De estos enfermos, los índices de mortalidad fueron menores en el grupo de PCArh contra placebo con solo disfunción orgánica respiratoria (n=231, 18.6% vs. 24.6%; riesgo relativo=0.76 [0.46-1.25] y solo disfunción orgánica cardíaca (n=124, 13.6% vs. 15.5%; riesgo relativo=0.88 [0.37-2.06]. Un índice de mortalidad más alto se observó con PCArh comparado con placebo en el subgrupo de enfermos con acidosis metabólica nefrogénica, o con disfunción hematológica (n=63, 33.3% vs. 18.5%; riesgo relativo = 1.80 [0.72-4.5]. La mortalidad en el grupo de PCArh (15.1%) comparada con placebo (12.1%) fue mayor en los rangos de puntaje de APACHE II de 3 a 19 puntos, y menor en el grupo PCArh (23.5%) comparada con placebo (35.8%) en los rangos de puntaje de APACHE II de 25 a 29 puntos. El beneficio absoluto de los enfermos tratados con PCArh se incrementó en los enfermos con un alto riesgo de muerte⁷⁸.

Se presentaron seis muertes por complicaciones hemorrágicas de un total de 210 enfermos en el PCArh y dos de 259 enfermos del grupo placebo. Cuatro de las muertes por complicaciones hemorrágicas en el grupo de PCArh

y fueron relacionadas por los investigadores a la administración del fármaco. Tres de las cuatro muertes por hemorragia secundarias a la administración de PCArh se asociaron a trombocitopenia severa (cuenta plaquetaria $<30,000/\text{mm}^3$)⁷⁸.

Un análisis del subgrupo de los enfermos mayores de 75 años de edad y con tratamiento con PCArh en el estudio PROWESS, se publicó en el 2003⁸⁰. Donde se realizaron modelos estadísticos para comprobar el beneficio de la PCArh comparada con placebo en dicho subgrupo a los 28 días y un seguimiento a dos años.

Los enfermos mayores de 75 años de edad, comparados con aquellos menores de 75 años, presentaron con más frecuencia antecedentes de hipertensión, infarto al miocardio, cardiomiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades malignas, y cirugía reciente, todas con significancia estadística. Con puntajes de APACHE II mayores debido al mayor puntaje en los mayores de 75 años con asignación de 6 puntos⁷⁹.

Los enfermos mayores de 75 años con tratamiento de PCArh comparado con los del grupo placebo, tuvieron una reducción del riesgo absoluto de muerte a los 28 días de 15.5% (33.7% vs. 49.2%). Esta reducción del riesgo absoluto se traduce como un NNT de 6 enfermos (Intervalo de confianza 95%; 4-17) para salvar una vida adicional en los enfermos mayores de 75 años. Durante los dos años de seguimiento los enfermos mayores de 75 años tratados con PCArh tuvieron una media de sobrevivencia de ~ 3 meses (88 días), con un incremento del 284% (31 días para el grupo placebo vs. 1199 para el grupo PCArh; $p=0.02$)⁷⁹.

Los análisis de morbilidad demostraron que los enfermos tratados con PCArh en este subgrupo tuvieron menos días de vasopresor, menos días de ventilación mecánica, menos días de estancia en la UTI y menos días de hospitalización comparados con el grupo placebo, todos los resultados con significancia estadística⁷⁹.

Los eventos de sangrado grave fueron similares entre los dos grupos y los subgrupos. En los enfermos mayores de 75 años tratados con PCArh se observaron menos eventos trombóticos comparados con el grupo placebo ($p=0.19$), menos arritmias cardiacas ($p=0.06$), y menos eventos relacionados con el SNC ($p=0.02$)⁷⁹.

EL ESTUDIO ADDRESS

Después de conocer los resultados del estudio PROWESS, la Food and Drug Administration (FDA) solicitó un estudio prospectivo para determinar la utilidad de la PACrh en los enfermos con sepsis grave y bajo riesgo de muerte determinado por un puntaje de APACHE menor de 25 o una sola falla orgánica, denominado estudio ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis)⁸¹.

El diseño del estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se empleó la infusión de PCArh (24µg/kg/h) o placebo durante 96 horas continuas. Se realizó en 516 centros hospitalarios en 34 países. Se incluyeron en el estudio todos aquellos enfermos que presentaran un cuadro de sepsis grave con puntaje de APACHE II menor de 25 o disfunción de un solo órgano, también se incluyeron aquellos enfermos donde los puntajes de APACHE II superaran las 25 unidades y los que presentaran más de una disfunción orgánica, pero a consideración del investigador no tuviera riesgo alto de muerte⁸⁰.

El objetivo principal del estudio fue valorar la supervivencia a 28 días. La muestra del estudio se calculó en 11,444 enfermos, se planearon tres análisis por un comité independiente del estudio cuando se censaran 1000, 3816 y 7632 enfermos⁸⁰.

Cuando se alcanzó la cifra de 1000 enfermos en el estudio, el comité evaluador sugirió que se continuara con el estudio y se realizara otro análisis cuando la cifra de enfermos llegara a 1500. Después de realizar este análisis emergente, el comité recomendó la terminación del estudio de manera temprana, ya que la posibilidad para alcanzar el objetivo primario que era la reducción de la mortalidad a los 28 días por cualquier causa con la administración de PCArh, era menor del 5%⁸⁰.

No hubo diferencia estadística entre el grupo placebo y la PCArh en la mortalidad a 28 días (17.0% vs. 18.5%, respectivamente; $p=0.34$; riesgo relativo, 1.08; intervalo de confianza 95%, 0.92 a 1.28). La mortalidad hospitalaria fue muy similar entre los grupos placebo y PCArh (20.5% vs 20.6%; $p=0.98$; riesgo relativo, 1.00; intervalo de confianza 95%, 0.86 a 1.16)⁸⁰.

En el análisis del subgrupo que tenía cirugía reciente (en los primeros 30 días antes de entrar al estudio) y con una sola disfunción orgánica (314 del

grupo placebo y 321 del grupo PCArh) indicaron que estos enfermos tenían altos índices de mortalidad a los 28 días cuando recibían PCArh con respecto a los que recibieron placebo (20.7% vs. 14.1%, $p=0.03$), así como más eventos de sangrado durante la infusión (10.3% vs. 5.1%, $p=0.01$), y en los 28 días del estudio (10.9% vs. 6.1%, $p=0.03$). En los enfermos quirúrgicos con una sola falla orgánica que presentaron un evento de sangrado, más enfermos en el grupo PCArh que en el grupo placebo murieron de disfunción multiorgánica secundaria a sepsis (11 vs. 2) o de una hemorragia grave (4 vs. 0)⁸⁰.

Concluyendo que la administración de PCArh no debe de ser usada en enfermos con sepsis grave que tengan un riesgo de muerte bajo, como aquellos con puntaje de APACHE II menor de 25 o una sola disfunción orgánica⁸⁰.

EL ESTUDIO ENHANCE

El estudio ENHANCE se inició nueve meses después de haber terminado el estudio PROWESS para determinar la seguridad y eficiencia de la administración de PCArh en enfermos con sepsis grave. Los criterios de inclusión fueron similares al PROWESS con la excepción del número de fallas orgánicas, en el caso de ENHANCE dos o más disfunciones orgánicas. La infusión inició en las primeras 48 horas de la primera disfunción orgánica, que no tuviera más de 48 horas de evolución, al igual que el PROWESS⁸².

El objetivo principal fue evaluar la mortalidad por cualquier causa en los primeros 28 días después de iniciarse el tratamiento. Las definiciones de eventos de sangrado grave, cirugía fueron similares a los estudios anteriores. Se agregaron dos nuevas definiciones: 1) para categorizar los eventos de sangrado, se agregó un día más después del tiempo de infusión para garantizar la depuración del medicamento y 2) los grupos se categorizaron en temprano (0-24 horas después de la primera disfunción orgánica y el inicio de infusión) o tardío (24 horas o más después de la primera disfunción orgánica y el inicio de infusión)⁸¹.

Un total de 2378 enfermos con sepsis grave ingresaron al estudio. El sitio de infección más común fue el pulmón (46.8%). El organismo patógeno fue identificado en el 62.8% de los enfermos, siendo las infecciones Gram-positivas las de mayor prevalencia (26.6%). El número de disfunción orgánica promedio

fue de 2.4 y la gran mayoría de los enfermos (84.4%) tenían dos o más disfunciones.

La mortalidad a los 28 días fue del 25.3% (23.5 a 27.1, intervalo de confianza 95%), la cual fue muy similar al PROWESS (24.7%)⁸¹.

Durante el periodo de infusión, el 3.6% de los enfermos incluidos en el ENHANCE presentaron un evento de sangrado grave comparado con el 2.4% y el 1.0% en PCArh y placebo, respectivamente, del PROWESS.. Aproximadamente el 50% de los eventos de sangrado se presentaron durante algún procedimiento invasivo. En el periodo post-infusión, 3.2% de los enfermos presento un evento de sangrado grave comparado con 1.2% y 1.1% en PCArh y placebo, respectivamente del PROWESS. Quince (0.6%) enfermos presentaron hemorragia intracraneal durante la infusión de los cuales 5 (0.2%) fueron fatales⁸¹.

Los enfermos tratados de manera temprana tuvieron menor mortalidad a los 28 días (22.9%, 20.5-25.5, intervalo de confianza 95%) que aquellos tratados de manera tardía (27.4%, 24.9-29.9, intervalo de confianza 95%) (p=.01)⁸¹.

CAMPAÑA PARA INCREMENTAR LA SOBREVIDA EN SEPSIS

Para el manejo de la sepsis se han explorado un gran número de alternativas terapéuticas pero al momento la que mejor resultados ha dado ya que ha demostrado que impacta significativamente en la mortalidad es la Campaña para incrementar la sobrevida en sepsis, la cual se base en dos grupos de paquetes de manejo⁸³:

PAQUETE DE REANIMACIÓN

1. Medición lactato sérico
2. Obtener hemocultivos antes de iniciar antibioticoterapia
3. Utilizar a tiempo antibióticos de amplio espectro
4. En un evento de hipotensión o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL)
 - a. Dar un bolo inicial de 20 mL/kg de cristaloides (o equivalente coloide)
 - b. Administrar vasopresores
5. En eventos con hipotensión después de la administración de líquidos o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL)
 - a. Obtener presión venosa central (PVC) \geq 8 mmHg
 - b. Obtener Saturación venosa central de oxígeno \geq 70%
6. Control del Disparador.

PAQUETE POSTREANIMACIÓN

1. Administrar dosis bajas de esteroides
2. Administrar Proteína C Activada
3. Mantener buen control glucémico
4. Ventilación con Reclutamiento alveolar y protección Pulmonar.

De acuerdo a la evidencia científica la graduación de las diferentes recomendaciones es la siguiente:

REANIMACIÓN INICIAL Y ABORDAJE DE LA INFECCIÓN

Reanimación inicial (primeras seis horas)

1. Iniciar la reanimación inmediatamente en pacientes con hipotensión o lactato sérico >4 mmol/L; no retrasarse hasta el ingreso a la UTI. **(1B)**
2. Metas de reanimación **(1C)**
 - Presión venosa central entre 8 y 12 mmHg
 - Presión arterial media \geq 65 mmHg
 - Gasto urinario \geq 0.5 mL/kg/h
 - Saturación venosa central \geq 70% o venosa mixta \geq 65%
3. Si no es posible alcanzar la meta de saturación venosa **(2C)**
 - Continuar la administración de líquidos intravenosos
 - Transfundir paquetes globulares para alcanzar un valor de

hematocrito \geq 30% y/o

Iniciar dobutamina, máximo 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Diagnóstico

1. Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico **(1C)**
 - Tomar dos o más hemocultivos
 - Uno o más de estos hemocultivos debe obtenerse por punción percutánea
 - Obtener un hemocultivo por cada vía de acceso si cuenta con canulación vascular por más de 48 h
 - Cultivar otros sitios de acuerdo a la situación clínica
2. Realizar estudios de imagen lo antes posible para confirmar e investigar cualquier ruta o foco infeccioso **(1C)**

Terapia antimicrobiana

1. Iniciar tratamiento antibiótico lo antes posible y siempre en la primera hora de diagnóstico de choque séptico **(1B)** y sepsis grave **(1D)**
2. Amplio espectro: Uno o más agentes antibióticos con acción antibacteriana/antifúngica con buena penetración en el sitio infeccioso sospechado o confirmado. **(1B)**
3. Valorar el régimen antimicrobiano diariamente para optimizar la eficacia, prevenir la resistencia, evitar la toxicidad y disminuir costos. **(1C)**
4. Considerar la combinación de terapia antimicrobiana contra *Pseudomonas*. **(2D)**
5. Considerar la combinación de terapia sospechada dirigida en pacientes neutropénicos. **(2D)**
6. Terapia antimicrobiana combinada \leq 3-5 días y de-escalación de acuerdo a las sensibilidades. **(2D)**
7. La duración de la terapia limitada de 7 a 10 días; se prolongará más si la respuesta es lenta o si existe un foco infeccioso que no se pueda drenar o deficiencias inmunológicas. **(1D)**
8. Detener la terapia antimicrobiana si la causa no es infecciosa. **(1D)**

Identificación del foco y control

1. Un sitio anatómico específico de la infección debe ser localizado lo más pronto posible **(1C)** y en las primeras horas de el diagnóstico de sepsis **(1D)**.

2. Evaluar si el foco infeccioso puede ser retirado (drenaje de absceso, desbridamiento quirúrgico de tejido). **(1C)**
3. Implementar medidas de control lo antes posible después de la reanimación inicial exitosa **(1C)** (a excepción de: pancreatitis necrotizante, donde la intervención quirúrgica temprana no es conveniente) **(2B)**.
4. Retirar dispositivos de acceso vascular si se sospecha que están infectados **(1C)**.
5. Seleccionar las medidas de control de infección con un máximo beneficio y mínimo daño **(1D)**.
6. Retirar los accesos vasculares si están potencialmente infectados **(1C)**.

MANEJO HEMODINÁMICO Y TERAPIA

Administración de líquidos

1. Reanimación con líquidos a base de coloides o cristaloides **(1B)**
2. Mantener una PVC ≥ 8 mmHg (≥ 12 mm Hg si se encuentra en ventilación mecánica) **(1C)**
3. Administrar prueba de carga de volumen cuando exista deterioro hemodinámico **(1D)**
4. Administrar pruebas de carga de volumen con cristaloides 1000 mL o 300 a 500 mL de coloides durante 30 minutos. La administración de más volumen y de una manera más rápida se pueden requerir cuando existen datos de hipoperfusión inducida por sepsis. **(1D)**
5. Las cargas de volumen se deberán reducir cuando las presiones de llenado cardíaco se incrementen y no exista mejoría hemodinámica. **(1D)**

Vasopresores

1. Mantener una PAM ≥ 65 mm Hg. **(1C)**
2. Los vasopresores de elección iniciales son la norepinefrina y la dopamina administradas a través de un catéter venoso central. **(1C)**
3. La epinefrina, fenilefrina o vasopresina no deberán de ser administrados como vasopresores de primera elección del choque séptico **(2C)**. La vasopresina a 0.03 unidades/min se deberá de agregar al tratamiento vasopresor junto con la administración de norepinefrina, esperando encontrar los efectos hemodinámicos de la administración con norepinefrina por sí misma.

4. Use epinefrina como primera alternativa cuando la respuesta hemodinámica es muy pobre a la administración de norepinefrina o dopamina. **(2B)**
5. No use dopamina a dosis baja para protección renal. **(1A)**
6. En los enfermos que requieren tratamiento vasopresor, coloque una línea arterial tan pronto como sea posible. **(1D)**

Inotrópicos

1. Use dobutamina en los enfermos con disfunción miocárdica corroborada por el incremento en las presiones de llenado cardiaco y bajo gasto cardiaco. **(1C)**
2. No incremente el Índice cardiaco a valores supranormales. **(1B)**

Esteroides

1. Considere la administración de hidrocortisona intravenosa en aquellos adultos con choque séptico que no responden adecuadamente a la administración de volumen y vasopresores. **(2C)**
2. La prueba de estimulación a la ACTH no esta recomendada para identificar a los enfermos con choque séptico que deberán recibir hidrocortisona. **(2B)**
3. Se prefiere la hidrocortisona a la dexametasona. **(2B)**
4. Fludrocortisona (50 µg oral una vez al día) se puede administrar en caso de que se esté usando un medicamento alternativo a la hidrocortisona que carezca de efecto mineralocorticoide. La fludrocortisona es opcional si se está usando hidrocortisona. **(2C)**
5. El retiro de la terapia con esteroides se debe de iniciar una vez que no se estén administrando vasopresores. **(2D)**
6. La dosis de hidrocortisona deberá ser menor de 300 mg al día. **(1A)**
7. No use corticoesteroides para tratar la sepsis en ausencia de choque a menos que el enfermo tenga antecedentes de su uso por alguna enfermedad de base. **(1D)**

Proteína C activada recombinante humana

1. Considere la proteína C activada recombinante humana en adultos con disfunción orgánica por sepsis con alto riesgo de muerte (APACHE II \geq 25 o falla orgánica múltiple) si no existen contraindicaciones. **(2B, 2C en pacientes post-operados)**

2. Los enfermos con sepsis grave y bajo riesgo de muerte (APACHE II < 20 o una falla orgánica) no deberán de recibir proteína C activada recombinante humana. **(1A)**

El desarrollo de las guías para el manejo de los enfermos con sepsis, sepsis grave y choque séptico ha impactado de manera significativa en la evolución de los enfermos. La terapia dirigida por metas, sobre todo en las primeras seis horas de identificar un cuadro de SRIS, ha permitido mejoría en la evolución con una reducción de la mortalidad (30.5% comparado con un 46.5%, en los que no se inicia terapia dirigida por metas), el número de fallas orgánicas y puntaje en las escalas de gravedad (APACHE, SAPS)⁸⁴.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis grave y el choque séptico son entidades frecuentes en las Unidades de Terapia Intensiva, tienen una elevada mortalidad y consumen una gran cantidad de los recursos, tanto materiales como humanos para su tratamiento. Se han desarrollado múltiples agentes terapéuticos, con el fin de incrementar la sobrevida en los enfermos, no obstante son escasos los que han logrado este objetivo.

III. JUSTIFICACIÓN

El uso de fármacos que mejoren la sobrevida en sepsis, como la proteína C activada recombinante humana, en los enfermos que tienen un riesgo alto de muerte, manifestado con un puntaje de APACHE II mayor de 25 o más de dos disfunciones orgánicas, ha sido validado como una herramienta terapéutica útil.

IV. OBJETIVO GENERAL

Describir la experiencia en el tratamiento con proteína C activada recombinante humana en los pacientes con sepsis grave y choque séptico que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva en la Fundación Clínica Médica Sur de Marzo del 2007 a Marzo del 2008.

V. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Describir el número de fallas orgánicas al ingreso de los pacientes tratados con proteína c activada, que ingresaron a la UTI por sepsis grave y choque séptico.

2.- Describir el número de fallas orgánicas de los pacientes tratados con proteína c activada que fallecieron por sepsis grave y choque séptico.

3.- Describir el número de fallas orgánicas de los pacientes tratados con proteína c activada que sobrevivieron con sepsis grave y choque séptico.

4.- Describir los puntajes de gravedad de los pacientes tratados con proteína c activada, que fallecieron por sepsis grave y choque séptico.

5.- Describir los puntajes de gravedad de los pacientes tratados con proteína c activada, que sobrevivieron con sepsis grave y choque séptico.

6.- Describir la frecuencia de necesidad de Ventilación mecánica de los pacientes tratados con proteína c activada que ingresaron a la UTI por sepsis grave y choque séptico.

7.- Describir la frecuencia de requerimiento de vasopresores en los pacientes tratados con proteína c activada que ingresaron a la UTI por sepsis grave y choque séptico.

8.- Describir la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con proteína c activada, que ingresaron a la UTI con sepsis y choque séptico.

9.- Descripción de patrones y aislamientos microbiológicos de los pacientes que ingresaron a la UTI con sepsis grave y choque séptico.

10.- Describir el porcentaje de uso de los paquetes de reanimación en los pacientes que ingresaron a la UTI con sepsis grave y choque séptico y que fueron tratados con proteína c activada.

11.- Describir el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico y el inicio del tratamiento con proteína c activada, en los pacientes que ingresaron a la UTI y recibieron tratamiento con proteína c activada.

12.- Describir el porcentaje de mortalidad de los pacientes con sepsis grave que ingresaron a la UTI, tratados con proteína c activada.

13.- Describir el porcentaje de mortalidad de los pacientes con choque séptico que ingresaron a la UTI, tratados con proteína c activada.

V. HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo no requiere proponer una hipótesis.

VI. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, retrospectivo, abierto.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos por medio de pruebas estadísticas descriptivas por medio del programa SPSS v 15.0, en español.

VIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión: Enfermos con sepsis grave y choque séptico mayores de 18 años, ambos géneros, con alto riesgo de muerte en los que se uso proteína C activada recombinante humana.

Exclusión: Enfermos con sepsis grave y choque séptico mayores de 18 años, ambos géneros, con alto riesgo de muerte en los que no se uso proteína C activada recombinante humana.

Eliminación: Enfermos con sepsis grave y choque séptico mayores de 18 años, ambos géneros, con alto riesgo de muerte en los que se uso proteína C activada recombinante humana, que no terminaron el tratamiento por ser trasladados a otro centro hospitalario.

IX. VARIABLES DEPENDIENTES

Evolución del SOFA.

Evolución de APACHE II.

Complicaciones secundarias (hemorragia, trombocitopenia).

Mortalidad

Ventilación mecánica

Vasopresores

X. VARIABLES INDEPENDIENTES

Uso de proteína C activada

Cumplimiento de paquetes de reanimación

XI. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por las características del estudio no se requirió calcular el tamaño de la muestra.

XII. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Recursos Humanos: Investigador, personal médico de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

Recursos Financieros: No se requirieron recursos financieros para la realización de este estudio.

Recursos Materiales: No se consumieron recursos materiales en esta investigación.

XIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron del registro electrónico hospitalario aquellos enfermos que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur y que se les administró Proteína C activada recombinante humana en el período del primero de Marzo 2007 al 29 de Febrero del 2008. Posteriormente se obtuvo el número de expediente de estos enfermos y se solicitó el permiso para la revisión de dichos expedientes en el archivo clínico.

El investigador principal revisó los expedientes personalmente y obtuvo de ellos las características demográficas generales como la edad, el género, fecha de ingreso, fecha de egreso. Se revisaron los diagnósticos de ingreso de los enfermos, el origen del foco infeccioso, el servicio de donde provenía el enfermo antes de ingresar a la Unidad de Terapia Intensiva, las horas que habían transcurrido desde su ingreso al Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur hasta su ingreso a la UTI, el tiempo en el que se llevó a cabo la reanimación inicial y el tiempo entre el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico hasta la administración de proteína C activada recombinante humana.

Se calcularon las escalas de APACHE II y SOFA desde el primer día de infusión de la proteína C activada recombinante humana hasta el último día de infusión de la misma, se revisó intencionadamente para documentar las posibles complicaciones de la administración de proteína C activada recombinante humana.

Se realizó la búsqueda de resultados de laboratorios de los enfermos con administración de proteína C activada recombinante humana con respecto a las pruebas de función hepática, pruebas de función pulmonar, química sanguínea, biometría hemática en los días 1, 2, 3 y 4 de administración de proteína C activada recombinante humana.

Se realizó la búsqueda de la administración de vasopresores en la hoja de enfermería, su dilución, concentración y dosis de infusión de vasopresina, norepinefrina y dobutamina durante los días de infusión de la proteína C activada recombinante humana.

XIV. RESULTADOS

En el período comprendido del primero de Marzo del 2007 al 29 de Febrero del 2008 se registraron veintiún enfermos que ingresaron a la UTI con sepsis grave y choque séptico a los cuales se les administró proteína C activada recombinante humana. De los 21 enfermos se eliminó uno por ser trasladado a otro centro de atención hospitalaria a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento con PCArh. Se incluye la información de los 20 enfermos restantes.

Datos generales de todos los enfermos

Datos demográficos. Catorce mujeres (70%) y seis hombres (30%), con edad promedio de 61.2 ± 10.77 años. Diez (50%) enfermos ingresaron con diagnóstico de sepsis grave y diez (50%) con diagnóstico de choque séptico. En la **Tabla 4** se muestra las características de los enfermos divididos en sepsis grave y choque séptico.

Escalas de gravedad. El promedio de disfunción de órganos de todos los enfermos fue de 4.10 ± 1.294 , con un SOFA de 11.75 ± 3.582 y APACHE II 21.10 ± 3.582 . Al ingreso a la UTI 19(95%) enfermos tenían falla cardiovascular, 18(90%) falla pulmonar, 15(75%) falla neurológica, 12(60%) falla renal, 11(55%) falla hematológica y 7(35%) falla hepática. La **Figura 1** representa el número de fallas orgánicas al ingreso a la UTI.

Tabla 4. Datos de los enfermos divididos en sepsis grave y choque séptico.

	10 enfermos n(%) Sepsis Grave	10 enfermos n(%) Choque séptico
Edad	58.30 ± 10.61	64.10 ± 10.66
Género Femenino	7 (70%)	7 (70%)
Sobrevida	9 (90%)	5 (50%)
Fallas orgánicas	3.40 ± 1.26	4.80 ± .919
Apache II	14.60 ± 5.12	27.60 ± 7.26
SOFA	9.30 ± 2.62	14.20 ± 2.61
Disparador		
Neumonía	3 (30%)	1 (10%)
Abdomen	5 (50%)	7 (70%)
Tejidos blandos	2 (20%)	0
Vías urinarias	0	2 (20%)
Fallas orgánicas		
Pulmonar	8 (80%)	10 (100%)
Renal	3 (30%)	9 (90%)
Hematológica	5 (50%)	6 (60%)
Neurológica	5 (50%)	10 (100%)
Hepática	4 (40%)	3 (30%)
Cardiovascular	9 (90%)	10 (100%)
Paquetes de reanimación		
PVC	6 (60%)	8 (80%)
ScvO ₂	9 (90%)	9 (90%)
Diuresis	8 (80%)	6 (60%)
PAM	10 (100%)	9 (90%)
Esteroides	5 (50%)	7 (70%)
Norepinefrina	9 (90%)	10 (100%)
Vasopresina	0	8 (80%)
Dobutamina	2 (20%)	8 (80%)
Ventilación mecánica	6 (60%)	9 (90%)
PCArh	2 (20%)	6 (60%)

Paquetes de reanimación. Las metas de reanimación inicial se lograron en el 88.25% de los enfermos; Presión venosa central (70%), Diuresis (70%), Saturación venosa central de oxígeno (90%), Presión arterial media mayor de 65 mm Hg (99%). Diez y nueve (95%) requirió de la administración de norepinefrina, 8(40%) la administración de vasopresina y 10(50%) la administración de dobutamina.

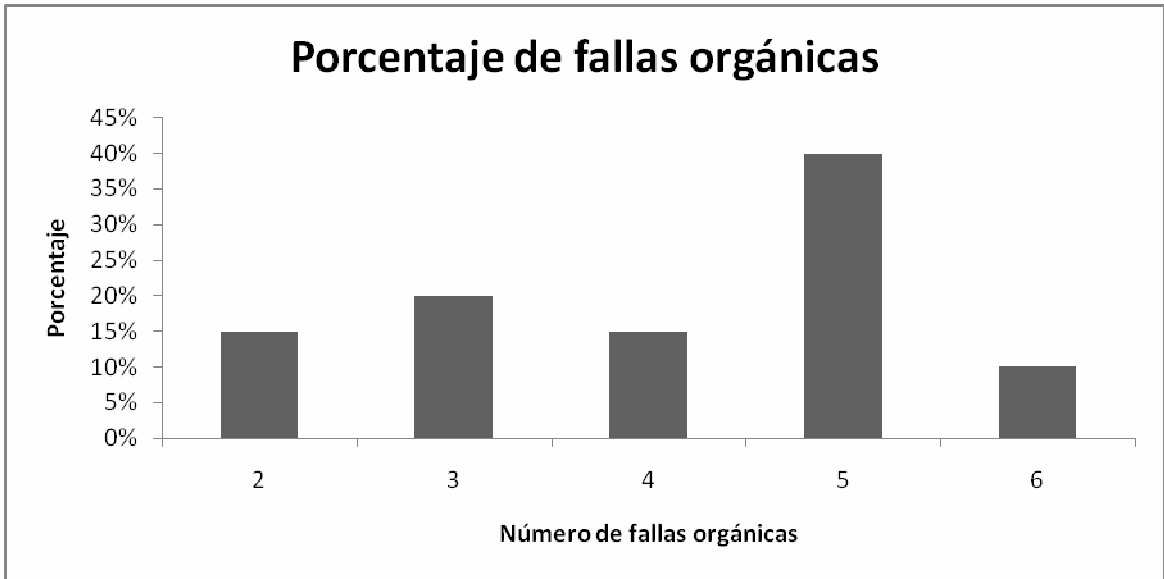


Figura 1. Número y porcentaje de fallas orgánicas al ingreso a la UTI

Paquetes post-reanimación. En doce (60%) enfermos se administraron esteroides, 15(75%) requirieron de ventilación mecánica invasiva y en ocho (40%) enfermos se inició la administración de PCArh en las primeras seis horas de reanimación.

Comportamiento de APACHE II Y SOFA. En la **Figura 2** está representada en diagramas de caja la evolución de APACHE II y SOFA durante los días de tratamiento con PCArh.

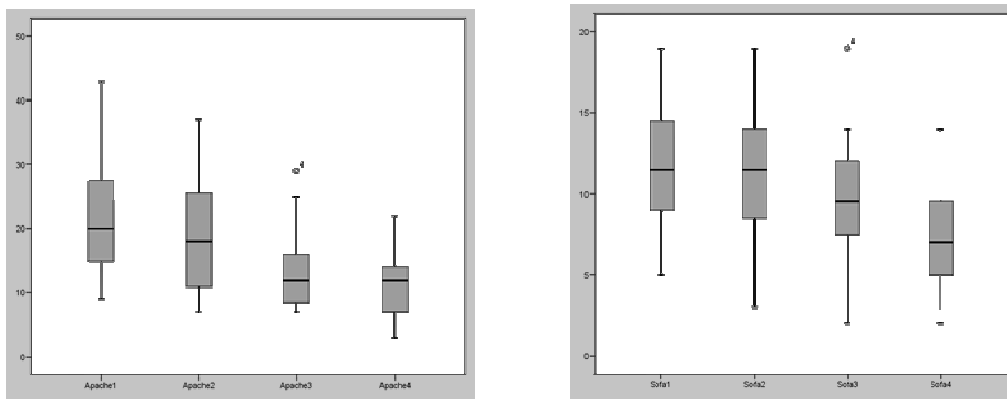


Figura 2. Evolución de las escalas de APACHE II y SOFA de todos los enfermos representada como diagramas de caja durante la administración de PCArh.

Comportamiento de lactato, índice de Kirby y cuenta plaquetaria. En la **Figura 3** está representada de manera lineal el promedio de lactato, índice de Kirby y cuenta plaquetaria durante los días de tratamiento con PCArh.

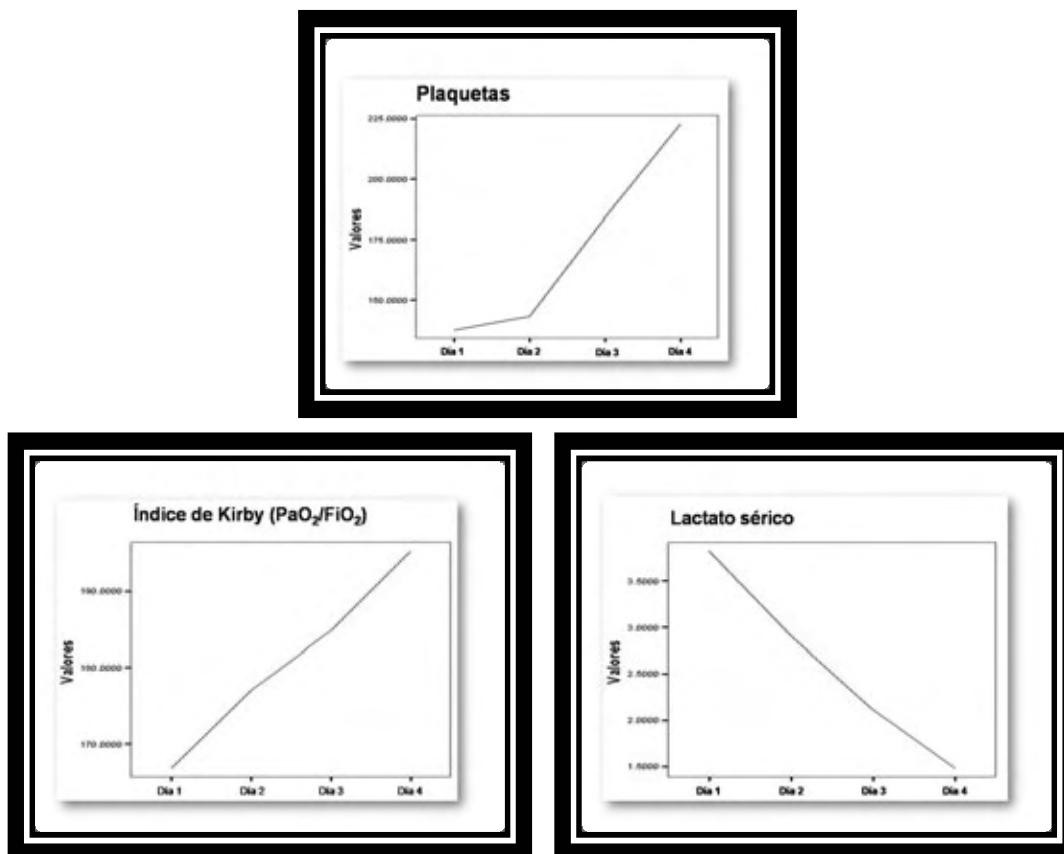


Figura 3. Comportamiento de la cuenta plaquetaria, índice de Kirby y lactato sérico representado de manera lineal por el promedio de los resultados de todos los enfermos

Aislamiento de microorganismos. En 15(75%) enfermos se aislaron microorganismos. En 8(53.3%) se aisló un segundo microorganismo diferente al primer microorganismo aislado. El 93% de los microorganismos causales identificados como foco primario fueron Gram-negativos y 7% Gram-positivos. Mientras que el 62.5% de los microorganismos aislados después del foco primario correspondieron a Gram-positivos y el 37.5% a Gram-negativos. En la **Tabla 5** se muestran los microorganismos aislados en los enfermos.

Tabla 5. Microorganismos aislados en todos los enfermos, el lugar de aislamiento y el origen de la sepsis. Se representa el porcentaje de cada microorganismo con relación al total de aislamientos.

MICROORGANISMO	LUGAR DE AISLAMIENTO	ORIGEN DE LA SEPSIS	PORCENTAJE
Enterococcus avium	Cavidad abdominal	Abdomen	4.54
Enterococcus faecalis	Vías respiratorias	Abdomen	4.54
Streptococcus viridans	Cavidad abdominal	Abdomen	4.54
Eubacterium lentum	Cavidad abdominal	Abdomen	4.54
Pseudomona aeruginosa	Cavidad abdominal	Tejidos blandos	13.63
	Hemocultivo	Vías urinarias	
	Vías respiratorias	Abdomen	
Staphylococcus aureus	Vías respiratorias	Abdomen	9.09
	LCR	Tejidos blandos	
Acinetobacter iwoffii	Hemocultivo	Abdomen	4.54
Enterobacter cloacae	Cavidad abdominal	Abdomen	9.09
	Hemocultivo	Abdomen	
Escherichia coli	Cavidad abdominal (2)	Abdomen (2)	27.27
	Vías urinarias (2)	Vías urinarias (2)	
	Hemocultivo (2)	Vías respiratorias Abdomen	
Klebsiella pneumoniae	Cavidad abdominal	Abdomen	4.54
Ralstonia paucula	Catéter	Vías respiratorias	4.54
Serratia Marcescens	Vías respiratorias	Tejidos blandos	4.54
Streptococcus agalactiae	Hemocultivo	Abdomen	4.54

Complicaciones. No se presentaron complicaciones como trombocitopenia, sangrado microvascular o sangrado en cavidad corporal. Tampoco se reportaron eventos tromboticos en los enfermos estudiados. En dos enfermos fue necesario la suspensión temporal de la administración de PCArh, debido a la cuenta de plaquetas menor de 30,000/mm³. Esta disminución de la cuenta plaquetaria se relacionó al proceso infeccioso, más que a la administración de PCArh.

Vasopresores. El uso de los vasopresores desde el inicio del manejo de la sepsis grave y el choque séptico hasta el tratamiento con PCArh fue

disminuyendo de manera significativa. En la **Figura 4** se muestran las tendencias del uso de norepinefrina, vasopresina y dobutamina.

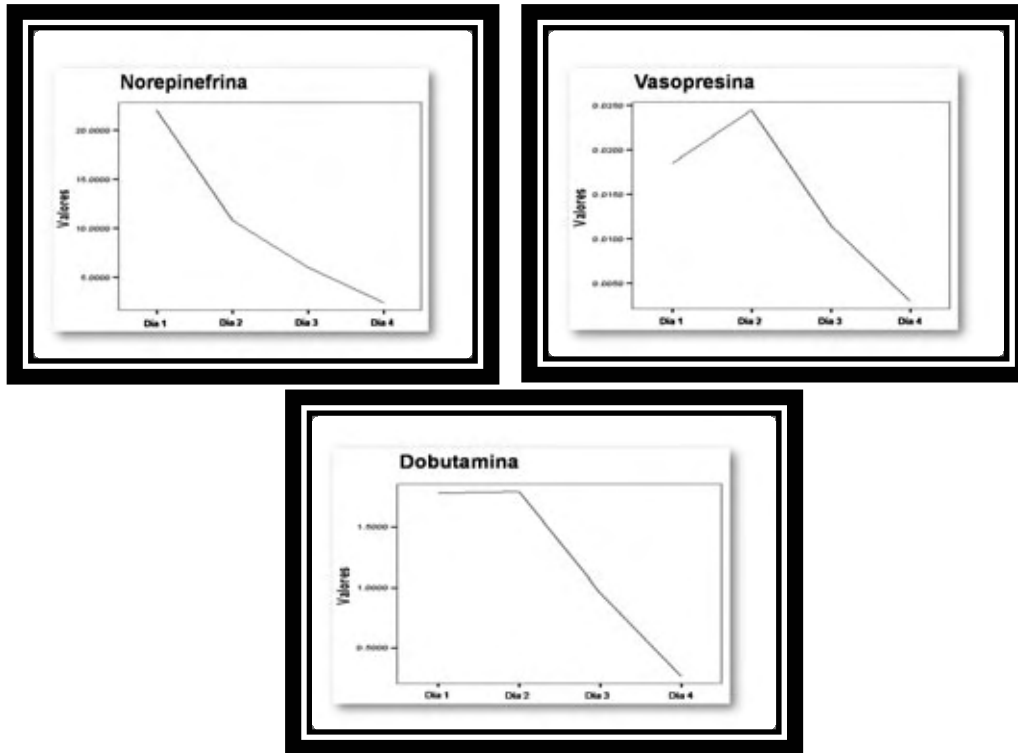


Figura 4. Comportamiento de la administración de vasopresores representados de manera lineal por el promedio de la dosis de norepinefrina, vasopresina y dobutamina de todos los enfermos durante la administración de PCArh.

Sobrevida. La sobrevida al egreso de la Unidad de Terapia Intensiva y de Hospitalización fue del 70%(14 enfermos), con una mortalidad del 30%(6 enfermos) **Figura 5**. Todos los enfermos fallecieron en la Unidad de Terapia Intensiva. Al agrupar a los enfermos por el número de fallas orgánicas a su ingreso, en aquellos con 2 a 4 fallas (50% de los enfermos) la sobrevida fue del 80% y en los que tenían 5 a 6 fallas (50% de los enfermos) la sobrevida fue del 60%. Los enfermos con 3 a 4 fallas tuvieron el porcentaje de sobrevida más alto (71.42%).



Figura 5. Porcentaje de sobrevida y defunción al egreso de la UTI y hospitalización de todos los enfermos con sepsis grave y choque séptico

Prueba estadística. Se realizó una prueba *t* de Student en las medias de las escalas de APACHE II y SOFA del primer día y cuarto día de administración de PCArh con un valor $p = \leq 0.001$ estadísticamente significativo. Se incluyó a los enfermos que fallecieron tomando en cuenta para el cuarto día el último puntaje de APACHE II y SOFA calculado. En la **Figura 6** está representada de manera lineal las escalas de APACHE II y SOFA durante la administración de PCArh.

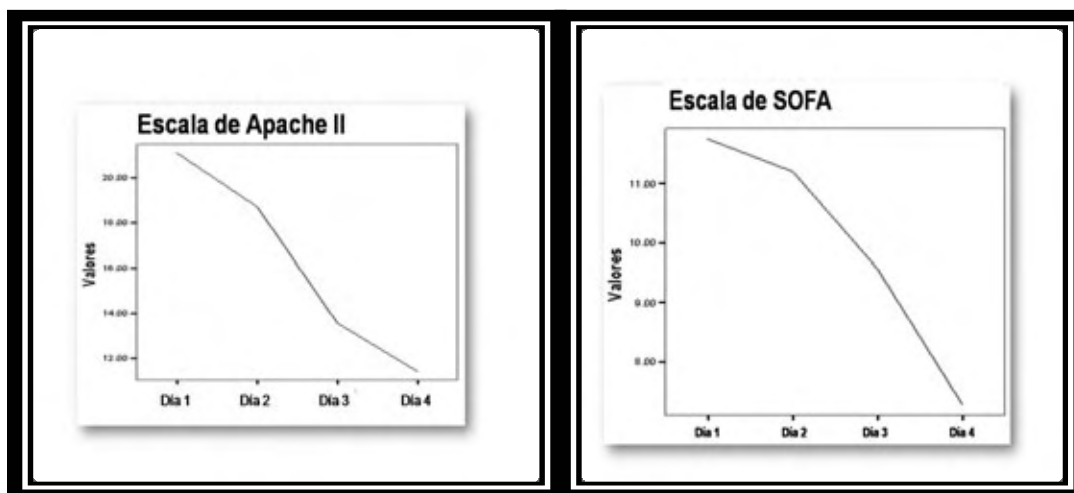


Figura 6. Escalas de APACHE II y SOFA representadas de manera lineal por los promedios de resultados de todos los enfermos durante la administración de PCArh.

Enfermos que fallecieron

Datos demográficos. La edad promedio de los enfermos que fallecieron fue de 68.17 ± 11.01 años. Cuatro (66.6%) mujeres y 2(33.3%) hombres, cinco (83%) con choque séptico y 1(16.7%) con sepsis grave.

Escalas de gravedad. El puntaje de APACHE II de 29.50 ± 8.47 y SOFA de 14 ± 3.46 . Este grupo de enfermos ingreso con un promedio de 4.33 ± 1.21 fallas orgánicas, 4(66.7%) con cinco fallas orgánicas, un enfermo (16.7%) con 4 fallas, y un enfermo (16.7%) con 2 fallas orgánicas. Todos los enfermos tenían falla pulmonar, 5(83.3%) falla renal, 4(66.7%) falla hematológica, 5(83.3%) falla neurológica, 1(16.7%) falla hepática y 5(83.3%) falla cardiovascular.

Metas de reanimación. Las metas de reanimación inicial se cumplieron en 4(66.7%) enfermos en PVC, para la saturación venosa de oxígeno central 5(83.3%) enfermos, diuresis 4(66.7%) enfermos y presión arterial media ≥ 65 mm Hg en 6(100%) enfermos. Las metas de reanimación inicial se cumplieron en el 79.17% de los enfermos.

Metas post-reanimación. Cinco (83.5%) recibieron esteroide en las primeras seis horas, 6(100%) requirió de ventilación mecánica invasiva y a cuatro (66.7%) enfermos se inició la administración de PCArh en las primeras seis horas de su ingreso.

Datos de mortalidad. Cinco (83%) de los enfermos no terminaron el tratamiento de 96 horas de PCArh. Cuatro (66.7%) de estos enfermos fallecieron en las primeras 48 horas después de haber iniciado el tratamiento con PCArh, un enfermo (16.6%) falleció a las 72 horas y un enfermo (16.6%) falleció 72 horas después de haber terminado el tratamiento con PCArh. En la **Tabla 6** se muestran las características de los enfermos que fallecieron divididos en sepsis grave y choque séptico.

Tabla 6. Características de los enfermos que fallecieron divididos en sepsis grave y choque séptico.

	1 enfermo	5 enfermos
	n(%)	n(%)
	Sepsis Grave	Choque séptico
Edad	60	69.80 ± 11.47
Género Femenino	1(100%)	3 (60%)
Sobrevida	0	0
Fallas orgánicas	2	4.80 ± .477
Apache II	17	32 ±6.55
SOFA	9	15.2 ± 7.39
Disparador		
Neumonía	1 (100%)	1 (20%)
Abdomen	0	3 (60%)
Tejidos blandos	0	0
Vías urinarias	0	1 (20%)
Fallas orgánicas		
Pulmonar	1 (100%)	5(100%)
Renal	0	5 (100%)
Hematológica	1 (100%)	3 (60%)
Neurológica	0	5 (100%)
Hepática	0	1 (20%)
Cardiovascular	0	5 (100%)
Paquetes de reanimación		
PVC	1 (100%)	3 (60%)
ScvO₂	0	5 (100%)
Diuresis	1 (100%)	3 (60%)
PAM	1 (100%)	4 (80%)
Esteroides	1 (100%)	4 (80%)
Norepinefrina	1 (100%)	5 (100%)
Vasopresina	0	5 (100%)
Dobutamina	0	5 (100%)
Ventilación mecánica	1 (100%)	5 (100%)
PCArh	0	4 (80%)

Enfermos que sobrevivieron

Datos demográficos. La edad promedio de los enfermos que sobrevivieron fue de 58.21 ± 9.53 años. Diez (71.4%) mujeres y 4(28.6%) hombres, de los cuales 9(90%) ingresó con diagnóstico de sepsis grave y 5(50%) con choque séptico.

Escalas de gravedad. Al ingreso a la UTI con un puntaje de APACHE II de 17.5 ± 6.76 y 10.79 ± 3.28 puntos de SOFA. A su ingreso con un promedio de 4.00 ± 1.35 fallas orgánicas, de las cuales 2 enfermos (14.3%) tenían dos fallas orgánicas, 4(28.6%) con tres fallas, 2(14.3%) con cuatro fallas, 4(28.6%) con cinco fallas y 2(14.3%) con seis fallas orgánicas. Doce (85.7%) presentó falla pulmonar, 7(50%) falla renal, 7(50%) con falla hematológica, 10(71.4%) con falla neurológica, 6(42.9%) falla hepática y 14(100%) con falla cardiovascular.

Metas de reanimación. La metas se lograron en el 82.13% de los enfermos. En diez enfermos (71.4%) se logró la meta de PVC, 13(92.9) se logró la meta de saturación venosa central de oxígeno, en 10(71.4%) se logró la meta de diuresis y en 13(92.85%) enfermos una presión arterial media \geq de 65 mm Hg.

Metas post-reanimación. Siete (50%) enfermos recibieron tratamiento con esteroide en las primeras seis horas, 9(64.3%) requirió de ventilación mecánica invasiva y cuatro (28.6%) enfermos recibieron la PCArh en las primeras seis horas de ingreso a la UTI.

Datos de sobrevida. Todos los enfermos que sobrevivieron terminaron el tratamiento con PCArh. En la **Tabla 7** se muestran las características de los enfermos que sobrevivieron divididos en sepsis grave y choque séptico.

Tabla 7. Características de los enfermos que sobrevivieron divididos en sepsis grave y choque séptico.

	9 enfermos n(%) Sepsis Grave	5 enfermos n(%) Choque séptico
Edad	58.11 ± 11.24	58.40 ± 6.54
Género Femenino	6 (66.7%)	4 (80%)
Sobrevida	9 (100%)	5 (100%)
Fallas orgánicas	3.56 ± 1.23	4.80 ± 1.30
Apache II	14.33 ± 5.36	23.20 ± 5.26
SOFA	9.33 ± 2.78	13.40 ± 2.51
Disparador		
Neumonía	2 (22.2%)	0
Abdomen	5 (55.6%)	4 (80%)
Tejidos blandos	2 (22.2%)	0
Vías urinarias	0	1 (20%)
Fallas orgánicas		
Pulmonar	7 (77.8%)	5 (100%)
Renal	3 (33%)	4 (80%)
Hematológica	4 (44%)	3 (60%)
Neurológica	5 (55%)	5 (100%)
Hepática	4 (44%)	2 (40%)
Cardiovascular	9 (100%)	5 (100%)
Paquetes de reanimación		
PVC	5 (55.6%)	5 (100%)
ScvO₂	9 (100%)	4 (80%)
Diuresis	7 (77.8%)	3 (60%)
PAM	9 (100%)	5 (100%)
Esteroides	4 (44.4%)	3 (60%)
Norepinefrina	8 (88.9%)	5 (100%)
Vasopresina	0	3 (60%)
Dobutamina	2 (22.2%)	3 (60%)
Ventilación mecánica	5 (55.6%)	4 (80%)
PCArh	2 (22.2%)	2 (40%)

XV. DISCUSIÓN

La sepsis grave y el choque séptico son entidades comunes en las Unidades de Terapia Intensiva, éste trabajo representa solo los enfermos que ingresaron a la UTI con un diagnóstico de sepsis grave y choque séptico que tenían a su ingreso un alto riesgo de muerte, representados por una escala de APACHE II mayor de 25 o más de dos disfunciones orgánicas y que fueron tratados con PCArh en el periodo de un año. No se incluye información de los enfermos con síndrome de sepsis, ya que por lo general estos enfermos no tienen un alto riesgo de muerte.

La UTI de la Fundación Clínica Médica Sur es abierta, y recibe enfermos quirúrgicos y médicos. Al año se ingresan a la UTI un promedio de 500 enfermos.

De los enfermos ingresados en el presente estudio de investigación el 70% eran mujeres, contrastando lo que se reporta en la literatura², donde la gran mayoría son hombres.

A pesar de las diferentes estrategias para mejorar la sobrevida en los enfermos con sepsis grave y choque séptico la mortalidad continua elevada. En este estudio se reporta una mortalidad por sepsis grave del 10% y por choque séptico del 50%, con una mortalidad global del 30%. Estos resultados contrastan con los reportados en la literatura donde la sepsis grave tiene una mortalidad del 33%, mientras el choque séptico tiene una mortalidad de 43%³.

La mortalidad global del 30% en este estudio, comparada con el PROWESS (24.7%)⁷⁶ y ENHANCE (25.3%)⁸¹, es más alta. Aún así es menor a la reportada en la literatura, con un 43% a 47%³.

De los enfermos que fallecieron por choque séptico, las escalas de APACHE II (23.30 ± 5.26 de los que sobrevivieron vs 32 ± 6.55 de los que fallecieron) y SOFA (13.4 ± 2.51 vs 15.2 ± 7.39) reflejaron la gravedad de la enfermedad y por lo tanto la alta probabilidad de muerte. Sin embargo el promedio de disfunciones orgánicas entre los enfermos con choque séptico que sobrevivieron y los que fallecieron fue muy similar (4.80 ± 0.477 de los que sobrevivieron vs. 4.80 ± 1.30 de los que fallecieron). Todos los enfermos que fallecieron tenían falla pulmonar, renal, cardiovascular y neurológica; mientras

que todos los que sobrevivieron solo tenían falla pulmonar, neurológica y cardiovascular.

La edad de los enfermos que fallecieron con choque séptico era más alta que la de los que sobrevivieron (69.80 ± 11.47 vs. 58.40 ± 6.54), a diferencia de lo reportado en los estudios de los subgrupos de los enfermos de más de 75 años de edad tratados con PCArh⁷⁸.

El requerimiento de vasopresores entre los dos grupos también difirió, con dosis más elevadas en el grupo de los enfermos con choque séptico que falleció, comparado con los que sobrevivieron por choque séptico.

Para los enfermos que fallecieron por sepsis grave o choque séptico se cumplieron en un 79.17%, mientras que en los que sobrevivieron fue del 82.13%. La meta para mantener una PAM superior a los 65 mm Hg fue la que se logró con más frecuencia; esto se debe a que el aporte de líquidos con un mesurado manejo de vasopresores permitió obtener una respuesta rápida y estable de las cifras de presión arterial media.

Solo un enfermo falleció por sepsis grave. A pesar de que el balance de mortalidad para sepsis grave es bajo, llama la atención el caso de este enfermo quien al inicio de la administración de PCArh se encontró con dos fallas orgánicas, en el transcurso del tercer y cuarto día los puntajes de APACHE II y SOFA se incrementaron, además de requerir altas dosis de vasopresores en los últimos días de la administración de PCArh, mientras que la tendencia de el resto de los enfermos era a consumir menos vasopresor. Esta tendencia de este enfermo incrementó el promedio de la dosis de vasopresores en los días tres y cuatro de administración de PCArh. Finalmente, el enfermo falleció por disfunción orgánica múltiple 72 horas después de terminar la administración de PCArh.

No se encontraron diferencias en mortalidad por el sitio de origen de la sepsis. De los enfermos estudiados, se logró el aislamiento de microorganismos en el 75%, siendo esta cifra más alta a lo reportado en otros estudios³. En nuestro medio las infecciones por microorganismos Gram-negativos son más frecuentes que los Gram-positivos. Esta diferencia corresponde en gran parte por el sitio de origen de la sepsis, siendo en la literatura mundial de origen pulmonar o neumonía³, mientras en nuestro medio las infecciones de la cavidad abdominal por microorganismos Gram-negativos más frecuentes. De

los microorganismos aislados, *Escherichia coli* fue la más frecuente. No se reportaron cultivos positivos para hongos. Esto probablemente esté relacionado con el empleo de profilaxis anti-fúngica en todos los enfermos con sepsis que ingresan a nuestro servicio.

En este trabajo no se presentaron complicaciones por la administración de PCArh, sólo dos enfermos presentaron disminución del conteo plaquetario, pero se relacionó a la gravedad de la infección ya que coincidió con el incremento de los puntajes de APACHE II y SOFA, además de empeoramiento clínico caracterizado por incremento en la administración de vasopresores y falla renal con incremento de creatinina y urea, que también se asocian a la disminución de la actividad plaquetaria.

La tendencia del APACHE II y SOFA durante la administración de la PCArh fue favorable en los enfermos, con disminución de los puntajes de ambas escalas de manera significativa, lo que indica que una adecuada reanimación inicial dirigida por metas y el manejo integral de los enfermos que presentan sepsis grave y choque séptico con alto riesgo de muerte como es un adecuado control de glucosa, estrategia de ventilación mecánica con protección pulmonar, el uso adecuado y oportuno de antibióticos, controlar el disparador y la administración de PCArh, quién ha demostrado de manera favorable incrementar la sobrevida de estos enfermos.

La limitante de este estudio es su diseño retrospectivo, donde variables determinantes en la evolución de los enfermos sobre todo en las primeras seis horas de reanimación inicial no están incluidas en los resultados finales. Un estudio dirigido de manera prospectiva en las metas de reanimación inicial sería útil para comprender de una manera más representativa las características de los enfermos con sepsis grave y choque séptico que ingresan a la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

XVI. CONCLUSIÓN

En este trabajo están incluidos 20 enfermos con sepsis grave y choque séptico a los que se les administró PCArh en el periodo de un año que ingresaron a la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur. La mortalidad de estos enfermos fue del 30%, la mortalidad por choque séptico fue del 50% mientras que la mortalidad por sepsis grave fue del 10%. Los puntajes de APACHE II y SOFA de los enfermos que fallecieron con choque séptico fueron más altos comparados con los enfermos que sobrevivieron con choque séptico.

Las escalas de APACHE II y SOFA desde el primer día de administración de PCArh al cuarto día disminuyeron con significancia estadística.

Las metas de reanimación inicial se cumplieron en el 82.25% en todos los enfermos, reflejando una adecuada terapéutica inicial en el manejo de sepsis grave y choque séptico.

La sepsis abdominal fue la más frecuente. Se aislaron microorganismos en el 75%, donde el 93% correspondió a Gram-negativos, de estos la *Escherichia coli* fue la que se aisló con más frecuencia.

No se presentaron complicaciones como hemorragia intracraneal, eventos trombóticos en este trabajo de investigación.

XVII. BIBLIOGRAFIA

- ¹ **Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson N.** Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35(5):1284-1289.
- ² **Vincent J-L, Sakr Y, Sprung C, Ranieri VM, Reinhart K.** Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-353
- ³ **Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D.** Incidence and Impact of Organ Dysfunctions Associated With Sepsis. *Chest* 2005;127:942-951.
- ⁴ **Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-1310.
- ⁵ **Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal S, Vincent J-L, Ramsay G.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-1256.
- ⁶ **Members of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference:** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
- ⁷ **Vincent J-L, Moreno R, Takala J.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
- ⁸ **Ferreira F, Peres D, Bross A, Mélot C, Vincent J-L.** Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001;286(14):1754-175
- ⁹ **Guyton.** Tratado de Fisiología Médica. Capítulo 33. 4ta Edición. Editorial McGraw-Hill
- ¹⁰ **Briceño I.** Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiológicos. *Medicrit* 2005;2(8):164-178.
- ¹¹ **Hotchkiss R, Karl IE.** The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-150.
- ¹² **Elsbach P, Weiss J.** Role of the bactericidal/permeability-increasing protein in host defence. *Curr Opin Immunol* 1998;10:45-49.
- ¹³ **Edward A, Luce J, Michael Y, Fink M.** NF- κ B activation. *Crit Care Med* 2000;28(4)Supp:100-104
- ¹⁴ **Glauser MP.** Pathophysiologic basics of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S4-S8.
- ¹⁵ **Bernal A, Proft T, Fraser JD.** Superantigens in human disease. *J Clin Immunol* 199;19:149-157.
- ¹⁶ **Schwandner R, Dziarski R, Wesche H.** Peptidoglycan and lipoteichoic acid – induced cell activation is mediated by Toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999;374:17406-17409.
- ¹⁷ **Russell J.** Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006;35:1699-1713.
- ¹⁸ **Abbas AK, Murphy DM, Sher A.** Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-793.

- ¹⁹ **Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA.** The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999;11:153-159.
- ²⁰ **Sorensen TI, Nielsen GC, Andersen PK.** Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1998;318:727-732.
- ²¹ **Brookes AJ.** The essence of SNPs. *Gene* 1999;234:177-186.
- ²² **Sirgo G, Rello M, Bodi E.** Polimorfismo genético en el paciente crítico. Aspectos generales, inflamación y sepsis. *Medicina Intensiva* 2003;27(1):24-31.
- ²³ **Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC.** A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-933.
- ²⁴ **Burgmann H, Winkler S, Locker GJ.** Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in Gram-positive sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:307-310.
- ²⁵ **Landmann R, Zimmerli W, Sansano S.** Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in Gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-644.
- ²⁶ **Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D.** Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: Gender specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:557-561.
- ²⁷ **Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC.** TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25:187-191.
- ²⁸ **Lorenz E, Mira JP, Cornish JL.** A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000;68:6398-6401.
- ²⁹ **Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR.** Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science* 1999;285:732-736.
- ³⁰ **Van der OI WL, Huizinga TW, Vidarsson G.** Relevance of Gc gamma receptor and interleukin-10 polymorphism for meningococcal disease. *J Infect Dis* 2001;184:1548-1555.
- ³¹ **Platonov AE, Shipulin GA, Vershinina IV.** Association of human Fc gamma R1a (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 1998;27:746-750.
- ³² **Tang GJ, Huang SL, Yien HW.** Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000;28:2733-2736.
- ³³ **Poicot F, Briant L, Jongeel CV.** Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: A possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993;23:224-231.
- ³⁴ **Stuber F, Petersen M, Bokelmann F.** A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:381-384.
- ³⁵ **Lin MT, Albertson T.** Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:569-579.
- ³⁶ **Kumar A, Roberts D, Wood KE.** Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.

- ³⁷ **Marshall J.** Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):S99-S106.
- ³⁸ **Moreno R, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz P.** Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008;34:496-504.
- ³⁹ **Parent C, Eichacker PQ.** Neutrophil and endothelial cell interactions in sepsis: the role of adhesion molecules. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(2):427-47.
- ⁴⁰ **Fourrier F, Chopin C, Goudemand J.** Septic Shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992;101:816-823.
- ⁴¹ **Levi M, ten Cate H, van der Poll T.** Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl):S220-224.
- ⁴² **Kidokoro A, Fukunaga M, Yagi Y.** Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996;5(3):223-228.
- ⁴³ **Mann KG, van Veer C, Cawthern K.** The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Fibrinolysis* 1998;9(Suppl):S3-S7.
- ⁴⁴ **Mammen EF.** Antithrombin III and sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:649-650.
- ⁴⁵ **Mester RM, Mannucci PM, Coppola R.** Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996;88:881-886.
- ⁴⁶ **Levi M, ten Cate H, van der Poll T.** Disseminated intravascular coagulation: state of the art. *Thromb Haemost* 1999;82:695-705.
- ⁴⁷ **Bone RC.** Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992;152:1381-1389.
- ⁴⁸ **Saeki T, Hirose S, Nukatsuka M.** Evidence that C4b-binding protein is an acute phase protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;164:1446-1451.
- ⁴⁹ **Yans SB, Helterband J, Hartman D, Wright T, Gordon B.** Low levels of Protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120(3):915-922.
- ⁵⁰ **Mesters R, Helterbrand J, Utterback B, Yan B, Chao B, Fernandez J, Griffin J, Hartman D.** Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe sepsis complications. *Crit Care Med* 2000;28:2209-2216.
- ⁵¹ **Fisher C, Yan B.** Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S49-S56.
- ⁵² **Marlar RA, Griffin J.** Deficiency of protein C inhibitor in combined factor V/VIII deficiency disease. *J Clin Invest* 1980;66:1186-1189.
- ⁵³ **Faust SN, Levin M, Harrison OB.** Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-416.
- ⁵⁴ **Faust SN, Heyderman RS, Levin M.** Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl):S62-S68.
- ⁵⁵ **Crusey AA, Reinhart K.** Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):S126-129.
- ⁵⁶ **Bajaj MS, Bajaj SP.** Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997;78:471-477.

- ⁵⁷ **Levi M, de Jonge E, van der Poll T.** Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S20-S24.
- ⁵⁸ **Schleef RR, Loskutoff DJ.** Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. *Haemostasis* 1988;18:328-341.
- ⁵⁹ **Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE.** Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock- *Semin Thromb Haemost* 1998;24:33-44.
- ⁶⁰ **Zeni F, Freeman BF, Natanson C.** Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;336:912-918.
- ⁶¹ **Fourrier F, Jourdain M, Tournoy A.** Clinical trials results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S38-S43.
- ⁶² **Fourrier F, Chopin C, Huart JJ.** Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-888.
- ⁶³ **Warren BL, Eid A, Singer P.** High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
- ⁶⁴ **Camerota AJ, Creasy AA, Patla V.** Delayed treatment with recombinant human tissue factor pathway inhibitor improves survival in rabbits with gram-negative peritonitis. *J Infect Dis* 1998;177:668-676.
- ⁶⁵ **Santos AA, Wilmore DW.** The systemic inflammatory response: perspectiva of human endotoxemia. *Shock* 1996;6(Suppl):S50-S56.
- ⁶⁶ **Abraham E, Reinhart K, Svoboda P.** Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 2001;29:2081-2089.
- ⁶⁷ **Fisher C, Yan B.** Protein C leves as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S49-S56.
- ⁶⁸ **Hartman DL, Bernard, Helterbrand JD.** Protein C activity by baseline predicts development of shock and 28 day mortality in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:S138.
- ⁶⁹ **Yan B, Helterbrand J, Hartman D.** Low levels of Protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120(3):915-922.
- ⁷⁰ **Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B.** Protein C, protein S, C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thomb Hemost* 1991;65:126-129
- ⁷¹ **Taylor FB, Chang A, ESmon CT.** Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects os *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79:918-925.
- ⁷² **Hancock WW, Tsuchida A, Hau H.** The anticoagulants protein C and protein S display potent anti-inflammatory and immune-suppressive effects relevant to transplant biology therapy. *Transpl Proc* 1992;24:2302-2303.
- ⁷³ **Aoki Y, Ota M, Katsura Y.** Effect of activated human protein C on disseminated intravascular coagulation induced by lipopolysaccharide in rats. *Drug Res* 2000;50:809-815.
- ⁷⁴ **Roback MG, Stack AM, Thompson C.** Activated protein C concentrate for treatment of meningococcal endotoxin shock in rabbits. *Shock* 1998;9:138-142.

- ⁷⁵ **Bernard G, Wesley E, Wright T.** Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:2051-2059.
- ⁷⁶ **Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
- ⁷⁷ **Assman SF, Pocock SJ, Enoes LE.** Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355; 1064-1069.
- ⁷⁸ **Wesley E, Laterre PF, Angus D, Helterbrand J.** Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-19.
- ⁷⁹ **Wesley E, Angus D, Williams M.** Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *CID* 2003; 37:187-195.
- ⁸⁰ **Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H.** Drotrecogin Alfa (Activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1332-1341.
- ⁸¹ **Vincent J-L, Bernard GR, Beale R.** Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005;33:2266-2277
- ⁸² **Dellinger RP, Levy M, Carlet J, Bion J.** Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327).
- ⁸³ **Rivers E, Nguyen B, Havstad S.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.

XVIII. ANEXO 1

Paciente No. _____

Edad _____

Género M(1) H(1)

Sepsis Grave (1) Choque séptico (2)

DISPARADOR:

Neumonía (1) Abdomen (2) Tejidos blandos (3)

Neuroinfección (4) Orina (5) Catéter (6) Otros (7)

	APACHE II	SOFA
Día 1	_____	_____
Día 2	_____	_____
Día 3	_____	_____
Día 4	_____	_____
PAQUETES DE SEPSIS	Sí (1)	No(2)
PVC	_____	_____
Saturación venosa	_____	_____
Diuresis	_____	_____
Ventilación mecánica	_____	_____
Norepinefrina	_____	_____
Vasopresina	_____	_____
Dobutamina	_____	_____
Proteína C activada	_____	_____
Esteroides	_____	_____

¿TRATAMIENTO COMPLETO DE PCArh? Si (1) No (2)

¿Causas? Defunción (1) Complicaciones (2)

¿Cuáles complicaciones? Sangrado (1) Trombocitopenia (2)

TIEMPO DE INICIO DE LA PCArh _____

LABORATORIOS DIA 1

PFH:

QS:

BH:

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:

VASOPRESORES:

NOREPINEFRINA (DOSIS): _____

VASOPRESINA (DOSIS): _____

DOBUTAMINA (DOSIS): _____

LABORATORIOS DIA 2

PFH:

QS:

BH:

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:

VASOPRESORES:

NOREPINEFRINA (DOSIS): _____

VASOPRESINA (DOSIS): _____

DOBUTAMINA (DOSIS): _____

LABORATORIOS DIA 3

PFH:

QS:

BH:

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:

VASOPRESORES:

NOREPINEFRINA (DOSIS): _____

VASOPRESINA (DOSIS): _____

DOBUTAMINA (DOSIS): _____

LABORATORIOS DIA 4

PFH:

QS:

BH:

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:

VASOPRESORES:

NOREPINEFRINA (DOSIS): _____

VASOPRESINA (DOSIS): _____

DOBUTAMINA (DOSIS): _____

EVOLUCIÓN:

MEJORIA (1)

DEFUNCIÓN (2)