

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

10  
ej-

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
Instituto Mexicano del Seguro Social

"EL CONSUMO DE OXIGENO EN PACIENTES CON  
SINDROME SEPTICO TRATADOS CON  
PENTOXIFILINA O PLACEBO. ESTUDIO PILOTO."

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRITICO  
P R E S E N T A I  
DR. GUERING LEID LIDT



IMSS

México, D. F.

TESIS CON  
PALLA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. OBJETIVO.....	2
3. ANTECEDENTES.....	2
4. MATERIAL Y METODO.....	11
5. RESULTADOS.....	14
6. CUADROS Y GRAFICAS.....	16
7. DISCUSION.....	27
8. BIBLIOGRAFIA.....	31

## 1. INTRODUCCION

El síndrome séptico es uno de los padecimientos más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos, constituyendo un problema médico-quirúrgico urgente.

La implementación de nuevas técnicas quirúrgicas ha permitido realizar cirugías más radicales en pacientes de alto riesgo y/o edad avanzada que frecuentemente se encuentran con métodos de monitoreo invasivo y con antibioticoterapia de amplio espectro. Esto trae como consecuencia que la prevalencia de las complicaciones de la sépsis con el síndrome séptico y choque séptico se han incrementado, asociado con elevada mortalidad. La validación del síndrome séptico por R.Bone y cols(1) permitió una mejor definición del padecimiento y originó nuevas posibilidades de intervención terapéutica.

En forma casi habitual el tratamiento de la sépsis ha consistido en el uso de antibióticos y/o drenaje quirúrgico, apoyo metabólico y cardiovascular.

En la actualidad la terapéutica del síndrome se ha enfocado en la creación de inhibidores de los mediadores específicos de la sépsis o de sus efectos.

Con base en la investigación de futuras alternativas en el tratamiento de este padecimiento que tiene elevada mortalidad, realizamos este estudio en busca de demostrar la utilidad de la pentoxifilina en el síndrome séptico; un antiguo medicamento que puede constituirse en una nueva alternativa terapéutica de la sépsis.

## 2. OBJETIVO

Demostrar que la pentoxifilina y no un placebo incrementa el consumo de oxígeno( $\dot{V}O_2$ ) en pacientes con síndrome séptico, posterior a la obtención del aporte crítico de oxígeno.

## 3. ANTECEDENTES

El síndrome séptico se define como una respuesta sistémica a la infección, manifestada por fiebre( $T^{\circ} > 38.3^{\circ}C$ ) o hipotermia( $T^{\circ} < 35.5^{\circ}C$ ), taquipnea( $FR > 20$  por minuto), taquicardia( $FC > 100$  por minuto) y evidencia de perfusión tisular inadecuada o disfunción orgánica, que se traduce en oliguria, niveles de lactato en sangre arterial  $> 4$  nmol/l, hipoxemia o alteraciones del estado mental(1).

La incidencia exacta de este síndrome se desconoce, se estima que ocurren aproximadamente de 100.000 a 500.000 casos por año en los Estados Unidos de Norteamérica, con una mortalidad asociada de 20 a 50% que puede incrementarse hasta un 90% cuando el síndrome progresa a choque séptico(2).

En 1982 Pfeiffer asoció este síndrome con una sustancia liberada por las bacterias gram negativas y las denominó "endotoxina", constituida por tres elementos: lípido "A", una región central y el antígeno "O". Estudios posteriores denominaron al síndrome como "bacteremia", "septicemia" o "sépsis", atribuidos casi en forma exclusiva a este grupo de bacterias; en donde destacan E. Coli, Klebsiella, Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa(3).

La creación de nuevos y más potentes antibióticos y el desarrollo de nuevos procedimientos médicos y quirúrgicos han incrementado los factores de riesgo, que incluyen: procedimientos endovasculares, cirugía cada vez más agresiva y radical, quimioterapia, radioterapia, empleo terapéutico de agentes inmunosupresores, trasplante de órganos, uso excesivo de prótesis, equipos de inhaloterapia y catéteres urinarios, esto aunado al incremento en la sobrevivencia de pacientes con neoplasias malignas, diabetes o granulocitopenia(5).

La serie de eventos fisiopatológicos en este síndrome, esta desencadenado por la endotoxina liberada por las bacterias o una sustancia comparable en la circulación, que promueve la liberación del factor de necrosis tumoral(TNF), interleucina-1(IL-1), interleucina-8(IL-8), interleucina-6(IL-6) y factor activador de las plaquetas(PAF) por los fagocitos mononucleares y las células endoteliales. La acción de los mediadores sobre los linfocitos "T", ocasiona la formación de gamma interferon(gamma IFN), interleucina-2(IL-2), interleucina-4(IL-4) y factor estimulador de colonias monocitos-granulocitos(GM-CSF) (6-8).

Después de la interacción entre los mediadores y el sistema inmune, el ácido araquidónico procedente de los fosfolípidos del endotelio vascular y membranas celulares es metabolizado para formar prostaglandinas y tromboxanos en donde destacan la prostaciclina(PGI<sub>2</sub>) y tromboxano(TxA<sub>2</sub>), que promueven un incremento en la permeabilidad endotelial, sitio primario de acción de esta cascada de eventos(8,9).

Las células endoteliales en respuesta a la agresión o daño inicial liberan dos sustancias, el factor relajante derivado del endotelio(EDRF) y la endotelina-1 que tienen acciones antagonistas; el EDRF y la PGI<sub>2</sub> tienen la capacidad de disminuir el tono del músculo liso vascular e inhibir la agregación plaquetaria; la endotelina-1 y el TxA<sub>2</sub> son potentes vasoconstrictores y favorecen la agregación plaquetaria(8).

Como evento secundario se activa la cascada del complemento, lo que resulta en anomalías vasculares y activación de los neutrófilos: acciones similares a las del TxA<sub>2</sub>(8,9).

El daño endotelial que ocasionan los neutrófilos ocurre por tres mecanismos: 1) por la degranulación y liberación de radicales libres y enzimas lisosomales, 2) por la agregación de estos, formando microembolos que obstruyen la microcirculación y 3) durante la adhesión de estos al endotelio, lo que produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad(2,10).

Otros agentes forman parte de la cascada de mediadores que participan en la fisiopatología de la sepsis, como las cininas, trombina, B endorfinas y fibronectina, esta última como opsonina inespecífica con capacidad de remover partículas de la circulación, y se encuentra depletada en pacientes con sepsis(8).

El síndrome séptico cursa con importantes anomalías metabólicas y cardiovasculares.

La afección miocárdica ocurre durante los primeros siete días de iniciado el padecimiento y se resuelve en los pacientes que sobreviven después de 10 a 15 días. Esta alteración se caracteriza por la disminución de la fracción de eyección, dilatación ventricular y cambios en la distensibilidad de ambos ventrículos, con incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo que actúa como mecanismo compensador para mantener el volumen latido en presencia de una fracción de eyección disminuida. Esto asociado a un régimen francamente hiperdinámico, caracterizado por un abatimiento de las resistencias vasculares sistémicas(RVS), un gasto cardíaco(GC) elevado y una disminución en la diferencia arterio-venosa de oxígeno.

Estos cambios se producen en un esfuerzo por evitar el desequilibrio entre la demanda metabólica y el aporte de oxígeno; en estas condiciones de flujos elevados se intenta mantener un consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) adecuado. Cuando persiste el desequilibrio entre la demanda y el consumo de oxígeno por tiempos prolongados, se abate el gasto cardíaco por disfunción miocárdica grave y las RVS se elevan tratando de compensar la caída del GC, para posteriormente disminuir en la etapa final del padecimiento, sin presentarse en todos los casos (10).

Existen diferentes teorías que pretenden explicar la depresión de la actividad del miocardio en la sépsis; dentro de ellas las más importantes son: isquemia del miocardio condicionada por hipoperfusión coronaria lo que ocasionaría disfunción miocárdica, sin embargo estudios en humanos por medio de cateteres de termodilución en las arterias coronarias demostraron adecuado flujo y extracción de oxígeno por el miocardio; el segundo postulado es la presencia de una sustancia(s) circulante depresora del miocardio de 10.000 a 30.000 daltons de peso molecular, que produce las alteraciones ya descritas.

La asociación de la sustancia depresora del miocardio con el incremento del ácido láctico se ha explicado por la disminución del GC en relación a las necesidades metabólicas del paciente que ocasiona hipoperfusión e incremento de los cortocircuitos intrapulmonares ( $Q_s/Q_t$ ) (11).

Otro mecanismo que produce alteración miocárdica en la sépsis, es la alteración en la homeostasis del calcio, debido a la afección en las membranas lisosomales y del retículo sarcoplásmico, lo que disminuye la concentración de calcio en el citosol de la mitocondria y deprime la contractilidad del miocardio durante la sístole (11,12).



Estas alteraciones vasculares periféricas y pulmonares aunado a la afección del miocardio, producen una verdadera "insuficiencia cardiovascular" manifestada por disminución de las RVS, incremento de los Qs/Qt, insuficiencia microvascular y como resultado inadecuado aporte de oxígeno a los tejidos con la consiguiente acidosis láctica(2,13).

Las alteraciones hemodinámicas y metabólicas en este síndrome fueron definidas por Siegel y Vary, basados en variables fisiológicas como: índice cardíaco(IC), frecuencia cardíaca(FC), pH venoso, presión venosa de oxígeno(pvO<sub>2</sub>). Ellos identificaron cuatro patrones hemodinámicos distintos; tipo A o fase hiperdinámica, definida como una respuesta adecuada a la sepsis, se caracteriza por un GC y VO<sub>2</sub> elevados, sin alteraciones metabólicas; tipo B, con aporte de oxígeno insuficiente a los tejidos, VO<sub>2</sub> disminuido, alteración en la utilización de la glucosa, producción aumentada de lactato y presencia de déficit de base. El tipo C, con descompensación respiratoria y acidosis metabólica y tipo D o fase hipodinámica, manifestada por la disfunción miocárdica, aumento de los Qs/Qt y de la diferencia en el contenido arterial y venoso de oxígeno(14).

En condiciones fisiológicas el VO<sub>2</sub> en los humanos es determinado por la actividad metabólica y no es modificado por el aporte de oxígeno(DO<sub>2</sub>) cuando este se incrementa por encima de 300 ml/min/m<sup>2</sup>(14). La mitocondria utiliza el 80% a 90% del oxígeno consumido y el 10% a 20% es utilizado en las reacciones mixtas como la síntesis de dopamina, adrenalina, serotonina, colágeno y colesterol, detoxificación de drogas y en la producción de radicales superóxido después de la fagocitosis(15). La disminución del VO<sub>2</sub> se manifiesta a nivel celular por cambios en la configuración de la mitocondria y otros organelos, alterando la fosforilación oxidativa.

La relación fisiológica entre el  $DO_2$  y  $VO_2$  puede ser graficada por medio de una curva, en la que se observa dos fases: en la primera fase o fase dependiente el  $VO_2$  depende del  $DO_2$ , la segunda fase o fase independiente, es cuando el  $VO_2$  no aumenta a pesar de supra-aportes de oxígeno y es expresada en la gráfica como una meseta (Figura 1).

En la práctica clínica el  $DO_2$  se manipula hasta alcanzar un punto en la curva  $DO_2/VO_2$  en donde a pesar de un aporte superior de oxígeno, el paciente no consume más, lo que denominamos APORTE CRÍTICO DE OXIGENO; este debe de mantenerse hasta que el paciente se recupere, ya que no hacerlo así se acumula un débito de oxígeno, que cuando alcanza cierta magnitud se asocia invariablemente con falla orgánica múltiple y la muerte.

En el paciente séptico, la fase dependiente de la curva  $DO_2/VO_2$  se prolonga, lo que desplaza la curva de nuestra gráfica hacia la derecha, lo que se denomina DEPENDENCIA PATOLÓGICA DEL CONSUMO DE OXIGENO. Cuando el  $VO_2$  no alcanza a cubrir las demandas metabólicas, se establece un déficit de oxígeno, lo que constituye el mayor determinante pronóstico en la sobrevida de los pacientes sépticos (16).

El incremento del  $VO_2$  cuando se eleva el  $DO_2$  se expresa por mejoría en el coeficiente de utilización de oxígeno ( $\%EO_2$ ), lo que significa integridad de la microcirculación. Existe un defecto celular en el metabolismo oxidativo que es la marca bioquímica del estado séptico, que se manifiesta como disminución en la extracción de oxígeno en la etapa de  $DO_2$  incrementado, fenómeno denominado BLOQUEO METABÓLICO (16).

La progresión del evento produce la muerte por una de las siguientes tres vías terminales: disminución progresiva e irreversible de las RVS, lo que sucede en aproximadamente el 40% de los casos,

depresión grave del miocardio que se traduce en una caída del GC en aproximadamente el 10% y falla orgánica múltiple en el 50% de los pacientes(8,9).

Los datos de laboratorio que predominan en este síndrome son leucocitosis con predominio de polimorfonucleares o leucopenia, esta última constituye un dato de mal pronóstico, anomalías de la coagulación con prolongación del tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina, trombocitopenia en los casos más avanzados y/o coagulación intravascular diseminada; hipoglucemia o hiperglucemia en fases tardías, hiperbilirrubinemia con patrón de colestasis intrahepática, hipoalbuminemia y un incremento del nitrógeno ureico y creatinina en suero.

La determinación de gases en sangre mezclada venosa de la arteria pulmonar utilizando el cateter de flotación y en arteria periférica, son muy útiles para valorar funciones respiratorias y metabólicas; los niveles altos de lactato en sangre arterial son indicadores de una inadecuada perfusión tisular(3-5).

El diagnóstico del síndrome séptico se realiza con base en el cuadro clínico, factores predisponentes y los hallazgos de laboratorio; la presencia de hemocultivos positivos no es condición indispensable para el diagnóstico.

Con base en el conocimiento fisiopatológico del síndrome, la terapéutica puede instituirse en tres etapas específicas de la secuencia patogénica.

La medida terapéutica más importante es la eliminación del agente

causal utilizando antimicrobianos, drenaje quirúrgico o ambos, ninguna manipulación hemodinámica es útil si la causa no es eliminada. La experiencia mundial ha proporcionado evidencia que la apropiada terapia antimicrobiana se asocia con una mejoría significativa en la sobrevivencia de los pacientes en todas las categorías del síndrome(17).

El apoyo cardiovascular y metabólico que consiste en un adecuado aporte hídrico, utilización de aminas vasoactivas e inotrópicos, ventilación mecánica y nutrición artificial, facilitan la recuperación organo-funcional del paciente séptico.

La tercera medida terapéutica desarrollada en forma reciente, es la acción sobre los mediadores endógenos y exógenos específicos de la sepsis; esto se puede realizar de dos maneras: bloqueando los mediadores y/o contrarestando sus efectos.

El bloqueo de los mediadores se puede realizar por medio de anticuerpos monoclonales contra el lipido "A" que aparentemente es la porción tóxica de la endotoxina, anticuerpos contra el TNF, IL-1, PAF, anti-neutrófilos, gamma interferon recombinado y preparaciones de inmunoglobulinas policlonales(IgA, IgG e IgM), estas últimas utilizadas en fases tempranas del choque séptico, con mejoría significativa en la sobrevivencia, como lo reporta Schedel l. (18). Los efectos de los mediadores se pueden tratar de contrarestar de diversas formas, como por ejemplo la descontaminación intestinal selectiva, uso de fibronectina, quelantes de metales pesados y alfa-1 antitripsina; existen estudios que tratan de definir la utilidad de los anti-inflamatorios no esteroideos principalmente el ibuprofeno en el síndrome séptico, sin embargo los resultados son contradictorios y hasta el momento no concluyentes(19).

Han surgido nuevas modalidades terapéuticas en la sepsis.

la más reciente y renovadora es el uso de hormona de crecimiento exógena. La administración de esta hormona puede optimizar la utilización del apoyo nutricional y mejorar el catabolismo proteico por medio de un incremento en la síntesis proteica y retención de nitrógeno. El resultado de estos efectos es la preservación y restauración de la masa celular corporal, facilitando la curación de las heridas y la función del sistema inmune(20).

#### 4 . MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en el estudio seis pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con síndrome séptico. Se consideró como criterios de no inclusión a los pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años, a los portadores de cardiopatía isquémica, diátesis hemorrágica, hipertensión arterial sistémica, arritmias cardiacas graves como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aumento del automatismo ventricular con puntuación mayor de III en la clasificación de Lown; embarazadas, sangrado gastrointestinal o con ingesta previa de esteroides o pentoxifilina.

Las alteraciones del ritmo o de la conducción, isquemia del miocardio, hemorragia gastrointestinal y reacciones al medicamento durante el estudio, fueron considerados como criterios de exclusión.

A todos los pacientes se les reanimó en forma convencional con coloides, cristaloides, antibióticos y/o drenaje quirúrgico del foco séptico, apoyo con ventilación mecánica, metabólico y soporte cardiovascular con inotrópicos y aminas vasoactivas(Dopamina, dobutamina y/o adrenalina). Se instaló por punción percutánea o disección un cateter de flotación de cuatro vías(Marca Spectramed, calibre siete french, modelo SP5107H, California, U.S.A.) en la arteria pulmonar para monitoreo hemodinámico invasivo y con determinación del gasto cardiaco por termodilución utilizando computadora(ELECTRO-CATHETER CORPORATION, ELECATH), administrando cinco mililitros de agua a temperatura entre cero y cinco grados centigrados en cuatro ocasiones, se tomó como valor definitivo el promedio de las cuatro determinaciones.

Se registró la presión capilar pulmonar(PCP), presiones pulmonares

sistólicas(SPAP), media(MPAP) y diastólica(DPAP), resistencias vasculares pulmonares(RVP) y sistémicas(RVS).

Se tomaron muestras de sangre mezclada venosa y de arteria periférica, las que se utilizaron en forma inmediata para determinar la presión de oxígeno( $p_{aO_2}$ ), presión venosa de oxígeno( $p_{vO_2}$ ), hemoglobina(Hb), PH y saturación arterial(sat  $aO_2$ ) y venosa de oxígeno(sat  $vO_2$ ). El contenido de oxígeno en sangre arterial( $CaO_2$ ) y venosa( $CvO_2$ ) fueron calculados de acuerdo a la siguiente fórmula: (hemoglobina X 1.34 X porcentaje de saturación) + (presión de oxígeno X 0.0034). El aporte de oxígeno a los tejidos( $DO_2$ ) fué calculado como el producto del índice cardíaco(IC) y el contenido arterial de oxígeno. El consumo de oxígeno( $VO_2$ ) se obtuvo de la relación inversa de la fórmula de Fick: índice cardíaco X diferencia arterio-venosa de oxígeno[C(a-v)  $O_2$ ]. El coeficiente de utilización de oxígeno(% $EO_2$ ) o porcentaje de utilización de oxígeno se calculó dividiendo la diferencia arterio-venosa de oxígeno entre el contenido arterial de oxígeno. Las resistencias vasculares sistémicas(RVS) y pulmonares(RVP), el gradiente alveolo-arterial de oxígeno[ $p(A-a)O_2$ ] y los cortocircuitos pulmonares( $Q_s/Q_t$ ), fueron calculados utilizando las ecuaciones convencionales.

Se manipuló en forma terapéutica el  $DO_2$ , optimizando la hemoglobina(10-13 gr/dl), presión arterial de oxígeno(>70 mmHg) por medio de la fracción inspirada de oxígeno( $FI_{O_2}$ ) y presión positiva al final de la espiración(PEEP); saturación arterial de oxígeno(>90%), pH entre 7.35 a 7.45 e incremento del índice cardíaco.

Una vez alcanzado el  $DO_2$  crítico, se determinaron los parámetros hemodinámicos que se consideraron como basales y se asignó al azar el tratamiento con evaluación doblemente a ciegas.

El primer grupo recibió 300 mg de pentoxifilina en instilación endovenosa continua durante 120 minutos; el segundo grupo o control recibió placebo con presentación similar a la pentoxifilina en instilación endovenosa continua durante 120 minutos y se registraron los parámetros hemodinámicos previamente descritos en ambos grupos a los 60 y 120 minutos de iniciada la instilación.

La identidad del tratamiento que se administró eran desconocidas por el médico y el paciente.

En forma conjunta se realizó el registro de otros parámetros hemodinámicos, como: presión arterial media(PAM), presión venosa central(PVC), temperatura, gasto urinario y frecuencia cardiaca(FC).



## 5. RESULTADOS

Ingresaron al estudio seis pacientes, los cuales correspondieron a tres pacientes por grupo, dos hombres y una mujer en cada uno; en el grupo que recibió pentoxifilina el promedio de edad fué de 37 años, con edades comprendidas entre los 33 y 41 años y en el grupo control el promedio de edad fué de 41 años, comprendidas entre los 21 y 59 años. La etiología más frecuente que condicionó el síndrome séptico fue la pancreatitis grave con necrosis pancreática y peripancreática, que se documentó en el 50% de los pacientes(Cuadro 1).

Se procedió a la instilación endovenosa continua de pentoxifilina o placebo, después del registro de los parámetros hemodinámicos, los que se utilizaron como referencia para calcular el porcentaje de cambio a los 60 y 120 minutos de iniciada la instilación(Cuadros 2 y 3).

Las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron en 17.2% a las dos horas en el primer grupo, sin modificarse en el grupo control(Figura 2). El grupo que recibió pentoxifilina, presentó disminución de los cortocircuitos pulmonares(Qs/Qt) en 43.2% a los 120 minutos, lo que no sucedió con el grupo placebo, en donde no existieron modificaciones significativas(Figura 3).

Se observaron cambios en la difusión de oxígeno, expresados por la  $[P(A-a)O_2]$ , con disminución en 10% en el grupo experimental e incremento de 12% en el segundo grupo(Figura 4). La determinación de la presión arterial de oxígeno mostró resultados diferentes en los grupos, con elevación de 17% en el grupo uno y decremento en 10% en el grupo control(Figura 5).

El aporte de oxígeno disminuyó en ambos grupos; el consumo de oxígeno se incremento en el grupo control en 13% a las dos horas, asociado con aumento del 16% en el coeficiente de utilización de oxígeno(%EO2), lo que no se observo en el grupo que recibio pentoxifilina(Figuras 6-8).

No existieron complicaciones durante la realización del estudio.

**CUADRO 1****DISTRIBUCION ETIOLOGICA**

**GRUPO 1: PANCREATITIS GRAVE(2)  
ABSCESO PERINEFRITICO**

**GRUPO 2: PANCREATITIS GRAVE  
LESION DE VIAS BILIARES  
POLIPOSIS COLONICA FAMILIAR**

CUADRO 2

**PARAMETROS HEMODINAMICOS**

VARIABLES	BASALES		60 MINUTOS		PORCENTAJE	
	1	2	1	2	1	2
RVP(Din/seg/cm5)	123	87	126	87	+ 3%	- 3%
VO2(ml/min/m2)	180	205	147	199	- 18%	- 3%
%EO2(%)	24	22	22	24	- 8%	+ 11%
Qs/Qt(%)	21	26	13	26	- 38%	+ 1%
P(A-a)O2 mmHg	98	100	77	115	- 22%	+ 15%
paO2(mmHg)	84	77	108	68	+28%	- 12%
DO2(ml/min/m2)	794	919	677	823	-15%	- 11%

CUADRO 3

**PARAMETROS HEMODINAMICOS**

VARIABLES	BASALES		120 MINUTOS		PORCENTAJE	
	1	2	1	2	1	2
RVP(Din/seg/cm5)	123	87	102	90	-17%	+ 4%
VO2(ml/min/m2)	180	205	171	232	- 5%	+13%
%EO2(%)	24	22	24	25	0%	+16%
Qs/Qt(%)	21	26	12	24	-43%	- 9%
P(A-a)O2 mmHg	98	100	82	112	-10%	+12%
paO2(mmHg)	84	77	98	70	+17%	- 10%
DO2(ml/min/m2)	794	919	726	912	- 9%	- 1%

## APORTE Y CONSUMO DE OXIGENO

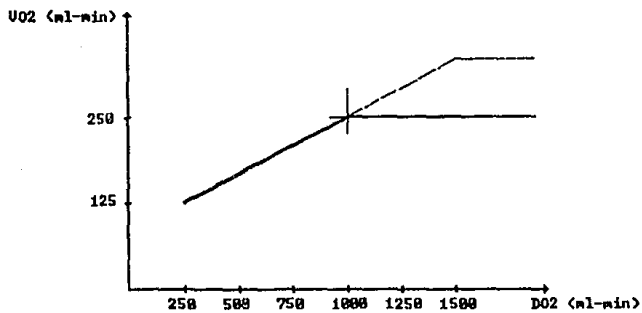
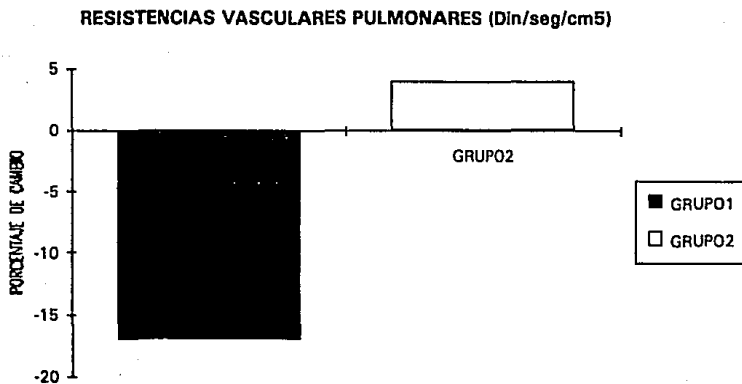


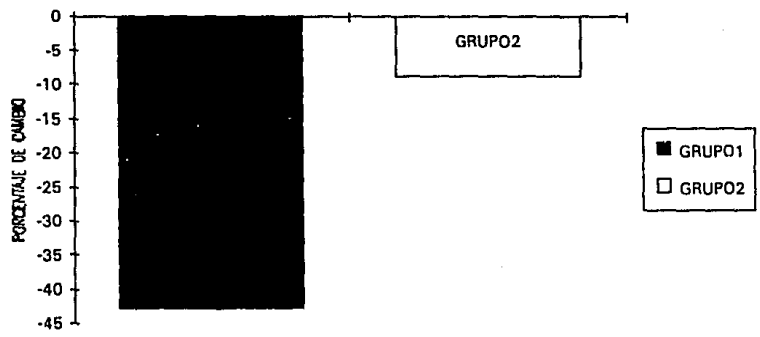
FIGURA 1



Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 2

### CORTO CIRCUITOS PULMONARES (%)



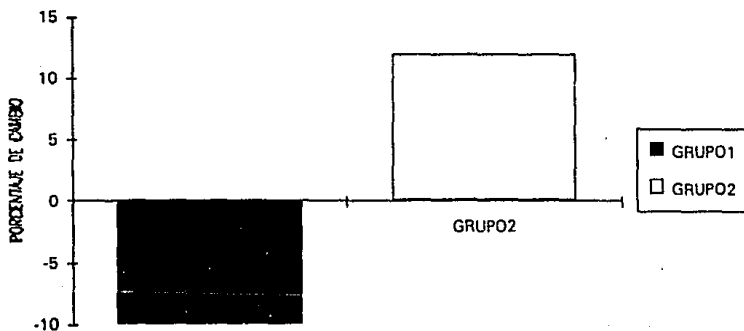
Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 3



92

### GRADIENTE ALVEOLO ARTERIAL DE OXIGENO (mmHg)

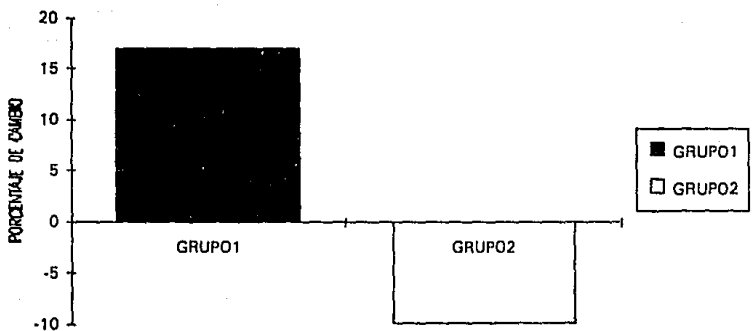


Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 4

3

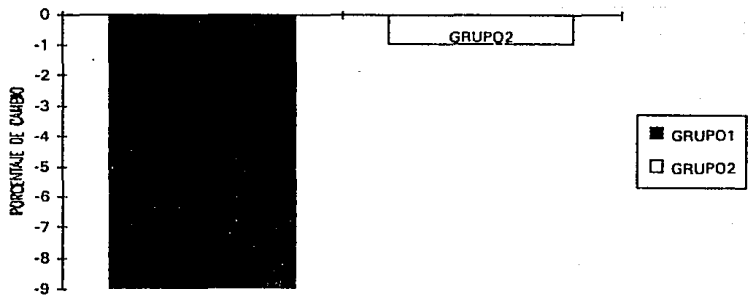
### PRESION ARTERIAL DE OXIGENO (mmHg)



Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 5

APORTE DE OXIGENO (ml/min/m2)

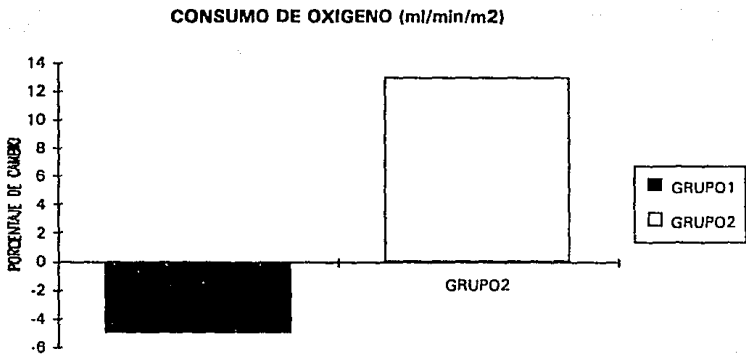


Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 6

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

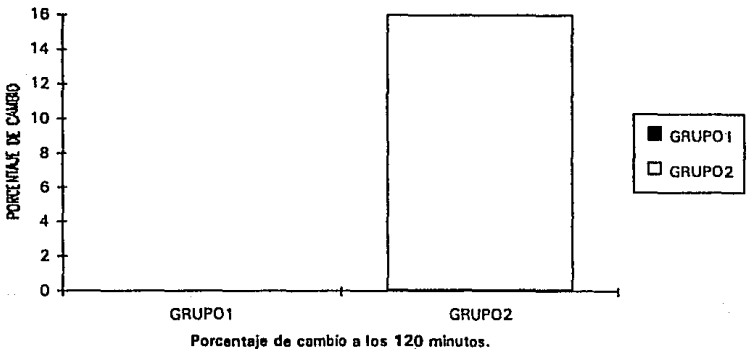
85



Porcentaje de cambio a los 120 minutos.

FIGURA 7

**COEFICIENTE DE UTILIZACION DE OXIGENO (%)**



**FIGURA 8**

## 7. DISCUSION

En la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas en la sépsis, se investigan medicamentos con capacidad de bloquear a los mediadores, contrarrestar sus efectos o ambos, como una alternativa para disminuir la elevada mortalidad del síndrome séptico(2).

La pentoxifilina(3,7 dimetil, 5 oxohexilxantina) una metilxantina ha demostrado que tiene actividad hemorreológica, incrementa la flexibilidad de los glóbulos rojos, reduce la viscosidad sanguínea y aumenta el flujo capilar en varios estados patológicos. Se utiliza como terapéutica en pacientes con insuficiencia vascular periférica, especialmente en enfermedad arterial oclusiva crónica.

En razón de experiencia clínica-práctica, el tratamiento por instilación endovenosa continua, constituye la forma de administración parenteral más eficaz y mejor tolerada; la dosis recomendada en instilación continua es de 300 mg durante 120 o 280 minutos. Puede ocasionar alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito; cefalea, mareo, taquicardia, angina de pecho o hipotensión relacionados con la dosis. Su administración no está recomendada en pacientes hipersensibles al medicamento, o que cursen con hemorragias graves, infarto agudo del miocardio o embarazo; no debe asociarse con hipoglucemiantes orales o insulina, debido a que se potencializa su acción. Su vida media es de cuatro a seis horas y depende de la función renal y hepática.

Los estudios realizados en animales de experimentación demuestran que la pentoxifilina tiene efectos a nivel de los leucocitos polimorfonucleares y citoquinas(21-24).

En este estudio, la administración de 300 mg de pentoxifilina durante 120 minutos en instilación endovenosa continua en pacientes con síndrome séptico, ocasionó cambios a nivel de parámetros hemodinámicos y principalmente respiratorios.

En nuestros resultados, se observa una disminución de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en 17% a los 120 minutos de administrado el medicamento, con elevación del cuatro por ciento en el grupo control; que difieren de los reportados en la literatura (25,26). Estos hallazgos se asocian con un incremento del 17% en la presión arterial de oxígeno en el grupo que recibió pentoxifilina y disminución del 10% en los que recibieron placebo. La mejoría de la presión arterial de oxígeno constituye un estímulo para disminuir las RVP.

Los cambios en las RVP pueden ser secundarias al incremento en la presión arterial de oxígeno ( $paO_2$ ) y a que la pentoxifilina tiene la capacidad de estimular al endotelio vascular pulmonar para la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que a su vez disminuye la agregación plaquetaria y ocasiona vasodilatación pulmonar, como ya lo demostró Bihari en su estudio clásico (27); en donde observó que la administración de PGI<sub>2</sub> en instilación continua en pacientes sépticos, abata las RVP en un 16%.

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno [ $P(A-a)O_2$ ] disminuyó en un 10% en el grupo que recibió el medicamento y se incrementó en 12% en el grupo control, esto asociado con un decremento en un 43% de los cortocircuitos pulmonares ( $Q_s/Q_t$ ) en el primer grupo y de nueve por ciento en el grupo placebo, lo que sugiere una mejoría en los parámetros respiratorios al conservar una adecuada relación ventilación-perfusión y difusión de oxígeno.

Se sabe que la pentoxifilina incrementa el cAMP intracelular en el

endotelio vascular pulmonar por su capacidad de inhibir a la fosfodiesterasa I; lo que podría estar en relación con que el aumento del cAMP es importante en atenuar el daño vascular pulmonar agudo, además de modificar la concentración de calcio citoplasmático endotelial(28,29).

Otro mecanismo por el cual la pentoxifilina mejora los parámetros respiratorios, puede ser secundario a su acción sobre los neutrófilos.

Estudios experimentales han demostrado que la pentoxifilina inhibe la acción inflamatoria de la IL-1 y el TNF alfa, al modificar la función de los neutrófilos(23). Esta acción sobre los neutrofilos puede efectuarse en diferentes etapas; inhibe la degranulación de los polimorfonucleares(PMN) en la cual estos liberan radicales superóxidos y enzimas lisosomales, que tienen la capacidad de dañar al endotelio vascular, a las mitocondrias y al colágeno; y así causar disfunción de los leucocitos y eritrocitos produciendo hemólisis intravascular y contracción del músculo liso vascular, efectos opuestos al factor relajante derivado del endotelio. Otra etapa en donde es posible su efecto es durante la agregación leucocitaria, al inhibir la formación de microembolos con la consiguiente oclusión vascular y alteración del flujo sanguíneo, y por último otro posible mecanismo de acción sería en la etapa de adherencia al endotelio donde inhibiría la migración de PMN a través de las uniones intercelulares y su posterior acumulación en regiones subcelulares(30).

Se sabe que la pentoxifilina tiene la capacidad de prevenir el daño pulmonar ocasionado por la IL-2 en animales de experimentación, en donde la administración sistémica de IL-2 induce alteraciones hemodinámicas y en parámetros respiratorios, como hipotensión, taquicardia, taquipnea e hipoxemia; en estos casos la administración terapéutica de pentoxifilina inhibe completamente la taquipnea y mejora la hipoxemia(31).



Reportes recientes indican que el incremento del CAMP celular tiene la capacidad de suprimir la producción de fosfolípidos de las membranas celulares por los neutrófilos activados por el TNF alfa(28).

Diferentes estudios han señalado la relación de los neutrófilos con el daño pulmonar agudo; está demostrado que el porcentaje de neutrófilos encontrados en el líquido de lavado alveolar, correlacionan directamente con la  $[P(A-a)O_2]$  y la concentración de proteínas en líquido de lavado alveolar en pacientes con el síndrome de insuficiencia progresiva del adulto(32). La administración de pentoxifilina en modelos de pulmones aislados y perfundidos, demostró que esta tiene la capacidad de disminuir en forma significativa la producción de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno por los neutrófilos(33).

Por otro lado Mc Donald R.(33) en animales demostró que la pentoxifilina tiene la capacidad de modificar el índice de albúmina y la relación peso seco:peso húmedo a nivel pulmonar.

En nuestro estudio no observamos modificación del coeficiente de utilización de oxígeno, lo que puede ser explicado por los efectos más significativos de la pentoxifilina en la microcirculación pulmonar que en la microcirculación sistémica.

Los principales cambios observados en el grupo que recibió pentoxifilina fueron a nivel respiratorio; hallazgos que no esperábamos y que sin embargo fueron los de mayor significancia.

No podemos emitir conclusiones definitivas con base en los resultados ya mencionados, debido a que se trata de un estudio piloto con número limitado de pacientes; sin embargo constituyen la base de un estudio futuro de mayor escala.

### 8. BIBLIOGRAFIA

1. Bone RC, Fisher Ch J, Clemmer TP, Slotman GS, Metz AC, Balk RA and the Methilprednisolone Severe Sepsis Study Group. SEPSIS SYNDROME: A VALID CLINICAL ENTITY. Crit Care Med 1989;17:389.
2. Shoemaker WC. SHOCK STATES: PATHOPHYSIOLOGY, MONITORING, OUTCOME, PREDICTION AND THERAPY. En Shoemaker WC Textbook of Critical Care 2nd edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1989 pp 977-93.
3. Luce JM. PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF SEPTIC SHOCK. Chest 1987;91:883.
4. Balk RA, Bone RC. THE SEPTIC SYNDROME. Critical Care Clinics 1989;5:1-9.
5. Parrillo JE, Parker MM, Natanson Ch, Suffredini AF, Daner RL, Cunnion RE, Ognibone FP. SEPTIC SHOCK IN HUMANS, ADVANCES IN THE UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS CARDIOVASCULAR DISFUNCTION AND THERAPY. Ann Intern Med 1990;113:227-242.
6. Bone RC. GRAM-NEGATIVE SEPSIS. Chest 1991;100:802-08.
7. Bone RC. THE PATHOGENESIS OF SEPSIS. Ann Intern Med 1991;115:457-469.
8. Parrillo JE. MANAGEMENT OF SEPTIC SHOCK: PRESENT AND FUTURE. Ann Intern Med 1991;115:491-493.
9. Jacobs RF, Tabor DR. IMMUNE CELULAR INTERACTIONS DURING SEPSIS AND SEPTIC INJURY. Critical Care Clinics 1989;5:9-26.
10. Parker MM, Mc Carthy KE, Ognibone FP et al. RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND DILATATION SIMILAR TO LEFT VENTRICULAR CHANGES CHARACTERIZE THE CARDIAC DEPRESSION OF SEPTIC SHOCK IN HUMANS. Chest 1990;97:126.
11. Reilly CG, Cunnion RE, Burch-Whitman CB et al. A CIRCULATING MYOCARDIAL DEPRESSANT SUBSTANCE IS ASSOCIATED WITH CARDIAC DYSFUNCTION AND PERIPHERAL HYPOPERFUSION(LACTIC ACIDEMIA) IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK. Chest 1989;95:1072.
12. Burns AH, Racey-Buens LA. PHYSIOLOGY IN INFECTION. Critical Care Report 1991;2:158-163.
13. Mc Donough KH. PHYSIOLOGY IN INFECTION. MYOCARDIAL PERFORMANCE IN SEPSIS. Critical Care Report 1991;2:164-170.

14. Siegel JH, Vary TC. SEPSIS, ABNORMAL METABOLIC CONTROL AND THE MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME. En Siegel JH Trauma:Emergency Surgery and Critical Care First edition, Churchill Livingstone 1987 pp 411-501.
15. Omert L. HEMODYNAMIC MANAGEMENT. Critical Care Report 1990;1:373-379.
16. Bryan-Brown Ch W. OXYGEN TRANSPORT VARIABLES AND THE MANAGEMENT OF THE CRITICALLY ILL: RATIONALIZATION IN PURSUIT OF UNCERTAINTY? En Bryan-Brown Ch W y Ayres SM. OXYGEN TRANSPORT AND UTILIZATION. New Horizont. Society of Critical Care Medicine, California, 1989 pp 1-11.
17. Dantzker D. OXYGEN DELIVERY AND UTILIZATION IN SEPSIS. Critical Care Clinics 1989;5:81.
18. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D et al. TREATMENT OF GRAM-NEGATIVE SEPTIC SHOCK WITH AN IMMUNOGLOBULIN PREPARATION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. Crit Care Med 1991;19:1104-1113.
19. Haupt MT, Jastremsky MS, Clemmer TP, Motz CA, Goris GB, The Ibuprofen Study Group. EFFECT OF IBUPROFEN IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY. Crit Care Med 1991;19:1339-47.
20. Chwals WJ, Bistrian BR. ROLE OF EXOGENOUS GROWTH HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I IN MALNUTRITION AND ACUTE METABOLIC STRESS:A HYPOTHESIS. Crit Care Med 1991;19:1317-22.
21. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, Mandell GL. INHIBITION OF THE INFLAMMATORY ACTION OF INTERLEUKIN-1 AND TUMOR NECROSIS FACTOR(ALPHA) ON NEUTROPHIL FUNCTION BY PENTOXIFYLLINE. Infect Immun 1988;56:1722.
22. Lilly CG, Sandhu JS, Ishizaka A et al. PENTOXIFYLLINE PREVENT TUMOR NECROSIS FACTOR-INDUCED LUNG INJURY. Am Rev Respir Dis 1989;139:1361.
23. Doherty GM, Jensen JCh, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. PENTOXIFYLLINE SUPPRESSION OF TUMOR NECROSIS FACTOR GENE TRANSCRIPTION. Surgery 1991;110:192-8.
24. Waxman K. PENTOXIFYLLINE IN SEPTIC SHOCK. Crit Care Med 1990;18:243.
25. Welsh CH, Lien D, Worthen GS, Weil JV. PENTOXIFYLLINE DECREASE ENDOTOXIN-INDUCED PULMONARY NEUTROPHIL SEQUESTRATION AND EXTRAVASCULAR PROTEIN ACCUMULATION IN THE DOG. Am Rev Respir Dis 1988;138:1106-14.

26. Tighe D, Hynd J, Boghossian S, Al-Saady N, Heath MF et al. PRETREATMENT WITH PENTOXIFYLLINE IMPROVES THE HEMODYNAMIC AND HISTOLOGIC CHANGES AND DECREASE NEUTROPHIL ADHESIVENESS IN A PIG FECAL PERITONITIS MODEL. *Crit Care Med* 1990;18:184-189.
27. Bihari DJ, Smithies M, Gimson A, Tinker J. THE EFFECTS OF VASODILATION WITH PROSTACYCLIN ON OXIGEN DELIVERY AND UPTAKE IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *N Engl J Med* 1987;317:397.
28. Hoffmann H, Hatherill JR, Crowley J, Harada H, Yonezaru M. EARLY POST-TREATMENT WITH PENTOXIFYLLINE OR DIBUTYRYL cAMP ATTENUATES ESCHERICHIA COLI-INDUCED ACUTE LUNG INJURY IN GUINEA PIGS. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:289-93.
29. Ishizaka A, Wu Z, Stephens KE, Harada H, Hogue RS. ATTENUATION OF ACUTE LUNG INJURY IN SEPTIC GUINEA PIGS BY PENTOXIFYLLINE. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:376-382.
30. Novick WJ. PENTOXIFYLLINE AND LEUKOCYTES FUNCTION. *Critical Care Report* 1991;2:236.
31. Edwards MJ, Abney DL, Miller FN. PENTOXIFYLLINE INHIBITS INTERLEUKIN-2-INDUCED LEUKOCYTE-ENDOTHELIAL ADHERENCE AND REDUCES SYSTEMIC TOXICITY. *Surgery* 1991;110:199-204.
32. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed JR, Dorinsky PM, Gadek JE. LUNG NEUTROPHILS IN THE ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:218-225.
33. Mc Donald RJ. PENTOXIFYLLINE REDUCES INJURY TO ISOLATED LUNG PERFUSED WITH HUMAN NEUTROPHILS. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1347-1350.
34. Lown B, Podrid PJ. VENTRICULAR PREMATURE BEATS. WHY, WHEN AND HOW TO TREAT *En Isselbacher KJ editor. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, UPDATE 11* Mc Graw Hill, New York, 1982 pp 131-148.