

11227

91  
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CONCEPTO ACTUAL SOBRE

S E P S I S

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA: EVA JULIETA RAMOS TELLEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE HALABE CHEREM

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DEL CMN SIGLO XXI IMSS.

MEXICO, D.F.

1996.

TESIS CON  
FALLA LE CR.GEN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

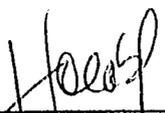


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

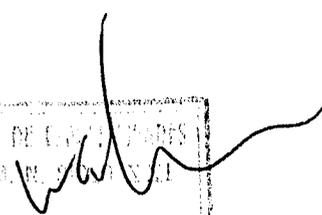
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

---

Vo.Bo.DR. JOSE HALABE CHEREM  
ASESOR DE TESIS

---

Vo.Bo.DR. ANIELS WACHER RODARTE  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DEL HE DEL C.M.N. SIGLO XXI IMSS.

 FACULTAD  
DE MEDICINA  
★ JUN. 14 1996 ★  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE FOSORADO  
DEF

---

DRA. EVA JULIETA RAMOS TELLEZ  
MEDICO RESIDENTE DEL HE DE CMN  
SIGLO XXI IMSS

S E D E

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

( 0 0 1 )

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEDICINA INTERNA

( 0 3 2 7 )

TITULO DE TESIS

CONCEPTO ACTUAL SOBRE

S E P S I S

PRESENTA:

DRA. EVA JULIETA RAMOS TELLEZ.

## INTRODUCCION.

La sepsis es un síndrome clínico, que la mayoría de las veces es inducido por infecciones bacterianas; incluye un amplio rango de manifestaciones clínicas que varían en su severidad, como fiebre, leucocitosis, trombocitopenia, taquicardia, taquipnea. A pesar de los grandes avances en el soporte hemodinámico y ventilatorio, con la introducción de alta tecnología y la disponibilidad de un gran número de antimicrobianos de amplio espectro, frecuentemente la sepsis se complica con el desarrollo de choque séptico y síndrome de falla orgánica múltiple lo que ocasiona una alta mortalidad.

Debido al uso de diferente y múltiple terminología al referirse a la sepsis en la literatura, no hay una homología en las estadísticas reportadas, ni hay concordancia en los investigadores en el estudio de esta entidad; por lo que existe dificultad en la interpretación de los resultados de los estudios que se han realizado para evaluar la eficacia de nuevas modalidades de tratamiento en la sepsis.

Desde el punto de vista clínico, la ausencia de definiciones firmes para estas alteraciones han sido hasta ahora poco prácticas, dado la abundancia de nuevos agentes bajo investigación activa, más guías precisas de diagnóstico son necesarias para permitirnos evaluar la eficacia, determinar cuáles pacientes pueden beneficiarse de los tratamientos y comparar los resultados de diferentes ensayos.

Precisar las definiciones de los nuevos conceptos de respuesta inflamatoria sistémica inespecífica y de la sepsis en sus diversos grados de severidad, así como su patogenia y las nuevas alternativas terapéuticas es el enfoque principal de esta revisión.

continuación(bacteremia,sepsis,síndrome de sepsis,choque séptico temprano y choque séptico refractario)se reportan como enfermedad.

En los Centros de Control de Enfermedad(CDC)sugieren que la incidencia de septicemia(que se define como enfermedad sistémica asociada con la presencia de microorganismos patógenos a sus toxinas,en la sangre)aumentó el 139% de 1979 a 1987,de 73.6 a 175.9 casos por 100,000 habitantes.

En nuestro medio no se conoce la incidencia actual de esta entidad pudiendo solo precisar los sitios de infección más frecuentemente como la sepsis intrabdominal y pulmonar.

## ETIOLOGIA.

La sepsis puede ser una respuesta a la infección causada por alguna clase de microorganismo. Aunque las bacterias Gram positivas o negativas explican muchos casos, la sepsis puede ocurrir con enfermedades por hongos, micobacterias, rickettsias, virus o protozoarios.

Aproximadamente del 30 al 60% de los pacientes con sepsis y 60 a 80% de los pacientes con choque séptico tienen hemocultivos que producen bacterias u hongos, y las bacterias Gram negativas explican aproximadamente las dos terceras partes de los aislados. El resto de los casos por Gram positivos (10 a 20%) hongos (2 a 5%) o microorganismos mixtos.

En los pacientes en quienes los hemocultivos son negativos, el agente etiológico puede también establecerse por cultivos o examen microscópico del material infectado de un sitio local.

## CRITERIOS DE DEFINICION.

Se han realizado estudios clínicos, para evaluar la terapia convencional e innovadora en el tratamiento de la sepsis, sin embargo la interpretación de estos resultados ha sido difícil por el uso de diversas definiciones de los términos: infección, bacteremia, sepsis, síndrome séptico, septicemia y choque séptico, así Bone hizo recientemente especificación de los criterios de definición de estos temas (Tabla I).

Son realizadas nuevas definiciones por el Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica con el objeto de que pudieran ser aplicadas a los pacientes con sepsis (Tabla II).

**TABLA I**  
**DEFINICIONES**

---

Sistema Uniforme de Definición del espectro de alteraciones  
asociadas con sepsis

---

**BACTEREMIA:** Hemocultivos positivos

**SEPSIS:** Evidencia clínica que sugiere infección, más signos de respuesta sistémica a la infección, como los siguientes:

taquipnea (respiraciones por arriba de 20x° (si el paciente tiene asistencia mecánica ventilatoria - más de 10 lts/min).

Taquicardia (frec. card. de más de 90 latidos por min.).

Hiper o hipotermia (temperatura central o rectal mayor de 38°C o menor de 35.6°C).

**SINDROME DE SEPSIS** (también se considera **CHOQUE SEPTICO INCIPIENTE** en pacientes que posteriormente presentan hipotensión arterial) : Diagnóstico clínico de sepsis con lo señalado previamente MAS evidencia de perfusión orgánica alterada (uno o más de los siguientes):

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no mayor de 280 (en ausencia de otras enfermedades cardiovasculares y pulmonares).

Oliguria (gasto urinario menor de 0.5ml/kg de peso por lo menos durante una hora en pacientes con sonda de Foley colocada).

Niveles de lactato por arriba del valor normal.

Alteración aguda del estado mental.

No se requirieron Hemocultivos positivos.

**CHOQUE SEPTICO TEMPRANO:**

Diagnóstico clínico de síndrome de sepsis como se determinó en las líneas anteriores MAS hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o la disminución de 40 mmHg de la presión sistólica basal) de menos de una hora de duración y que responda al tratamiento convencional de administración de soluciones parenterales o con intervención farmacológica.

**CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO:**

Diagnóstico de síndrome de sepsis como se refirió previamente MAS hipotensión (PAS) de menos de 90 mmHg o la disminución de 40 mmHg o más de una hora de duración a pesar de la administración de volumen en forma adecuada y que requiera de vasopresores a dosis elevadas de dopamina (más de 6 microgramos/kg por hora).

## TABLA II

### DEFINICIONES

**INFECCION:**Fenómeno microbiano caracterizado por respuesta inflamatoria por la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por estos organismos.

**BACTEREMIA:**Presencia de bacterias viables en la sangre.

**SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA:**

La respuesta inflamatoria sistémica producida por gran variedad de insultos clínicos severos.La respuesta es manifestada por dos o más de las condiciones siguientes:(1)temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C;(2)FC mayor de 90 latidos por min.;;(3)frec.resp.de más de 20 por min.o una PaCO2 menor de 32 mmHg;y(4)leucocitosis mayor de 12,000/mm3,de 4,000 mm3 o más de 10% de formas inmaduras (bandas).

**SEPSIS:**La respuesta sistémica a la infección manifestada por 2 o más de las siguientes condiciones como resultado de la infección(1 temperatura mayor de 38°C;(2)FC mayor de 90 latidos por min.;;(3) frec. resp. de más de 20 por min.o una PaCO2 menor de 32 mmHg;y (4)leucocitosis mayor de 12,000/mm3,menor de 4,000 mm3 o más de 10% de formas inmaduras(bandas).

**SEPSIS SEVERA:**Sepsis asociada con disfunción orgánica,hipoperfusión pueden incluir acidosis láctica,oliguria o alteración aguda del estado mental.

**CHOQUE SEPTICO:**Inducido por sepsis,con hipotensión arterial a pesar de adecuada resucitación con líquidos, sola o con la presencia de alteraciones de la perfusión,que pueden incluir acidosis láctica,oliguria o alteración aguda del estado mental.Pacientes que están recibiendo inotrópicos y agentes vasodepresores pueden no estar hipotensos al momento en que registran alteraciones de la perfusión.

**HIPOTENSION INDUCIDA POR SEPSIS:**Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución de 40 mmHg o más del registro basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

**SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE:**Presencia de alteraciones de función orgánica en un paciente grave en que la homeostasis no se puede mantener sin la intervención correspondiente.

**SEPSIS.** Término utilizado popularmente, y que implica una respuesta clínica originada por un proceso infeccioso. Es aparente que en forma similar o idéntica, esta respuesta puede originarse en la ausencia de infección, por lo que en la conferencia de 1991 en Chicago se propuso la frase de **SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SRIS)**, para describir este proceso inflamatorio, independientemente de su causa.

La respuesta inflamatoria sistémica está asociada con un gran número de condiciones clínicas. Además de los procesos infecciosos que pueden producir SRIS, causas patológicas no infecciosas como pancreatitis, isquemia, trauma múltiple y lesión tisular, choque hemorrágico, lesión orgánica con mediación inmunológica y la administración exógena de los mismos mediadores de la respuesta inflamatoria como factor de necrosis tumoral (FNT) y otras citocinas, pueden producir SRIS.

Una complicación frecuente de SRIS es el desarrollo de disfunción organosistémica incluyendo condiciones clínicas bien definidas como lesión pulmonar aguda, choque, falla renal y disfunción orgánica múltiple.

Cuando el SRIS es el resultado de un proceso infeccioso confirmado se denomina **SEPSIS**. En esta circunstancia clínica, el término de sepsis representa la respuesta inflamatoria sistémica por la presencia de infección, siendo reconocida como una respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso activo en el huésped (figura 1).

**SEPTICEMIA:** Este término ha sido usado clínicamente y en la literatura médica de diversas maneras, lo que ha condicionado confusión y dificultad en la interpretación de la información. Septicemia no describe en forma completa el espectro de los organismos patogénicos que pueden infectar la sangre. Por lo que se ha sugerido que este término sea eliminado del uso común.

La sepsis debe ser atendida como un continuum con diverso grado de severidad y en razón de ello, algunas fases son reconocibles tanto clínica como fisiopatológicamente y son las siguientes:

**LA SEPSIS SEVERA:** Es definida como la sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión, o sepsis que induce hipotensión, la hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteraciones del estado mental.

**SEPSIS QUE INDUCE HIPOTENSION:** Es definida por el registro de presión arterial sistólica de menos de 90 mmHg o una disminución de 40mmHg o más en la ausencia de otras causas de hipotensión (por ej choque cardiogenico).

**CHOQUE SEPTICO:** Es un subgrupo de sepsis severa y es definido como sepsis que induce hipotensión, que persiste a pesar de una adecuada administración de líquidos, con la presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica. Los pacientes reciben apoyo con inotropicos o agentes vasopresores, con persistencia de hipotensión y que manifiesta alteraciones por la hipoperfusión o disfunción organica.

Estudios prospectivos, multicéntricos, a gran escala sugieren que la sepsis es una severidad en continuum que abarca tanto el componente inflamatorio. La condición comienza con la infección y potencialmente conduce a la sepsis con disfunción orgánica y choque séptico (fig.2).

La bacteremia y la hipotensión pueden ocurrir como parte de este proceso. Si bien el reconocimiento del proceso patológico forma una severidad en continuum, el analisis de varias pruebas clínicas han indicado fases definibles en el continuum, las cuales caracterizan poblaciones con un aumento en el riesgo de morbimortalidad.

## **PATOGENESIS:**

El evento inicial en la cascada patogénica de la sepsis es la liberación de endotoxina o una sustancia semejante dentro de la circulación. Una vez en la circulación estos agentes liberan en forma rápida un número de mediadores endógenos de los fagocitos mononucleares y otras células en las que se incluyen las endoteliales.

Entre los mediadores más importantes están el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT alfa); Interleucina (IL-1, 2, 6); y el Factor Activador de Plaquetas (FAP).

Siguiendo la liberación del FNT, IL-1 y FAP, el ácido araquidónico es metabolizado a leucotrienos, tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandinas E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> (PGE, PG<sub>12</sub>). La IL-1, IL-6 activan células T para producir gamma interferón, IL-2, IL-4 y factor estimulante de colonias de monocitos-granulocitos. También se activan la cascada de la coagulación y el sistema de complemento.

Estos mediadores inician 4 procesos interrelacionados que se mencionan a continuación señalando que en cada uno de estos el defecto fundamental es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección en un proceso acelerado sin control.

### **1.- INFLAMACION ENDOTELIAL.**

Al exponerse el endotelio a la endotoxina la permeabilidad de este para el FNT alfa, IL-1, FAP, leucotrienos y tromboxano A<sub>2</sub>.

Un daño adicional al endotelio puede resultar de la activación de la cascada de complemento; causando directa e indirectamente alteraciones vasculares a través de la activación de los neutrófilos. Durante la degradación pueden dañar el endotelio por liberación de enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno. Los neutrófilos también pueden alterar el

flujo sanguíneo y de este modo intensificar los efectos de otros mediadores del endotelio y contribuir a la formación de microtrombos.

La liberación de estos mediadores, generalmente está localizada, y la vida media de estos es igualmente corta. El cuerpo es normalmente capaz de autorregular la liberación o producción de inhibidores. La respuesta inflamatoria es de esta manera controlada.

Si uno de los sitios con inflamación es lo suficientemente dañado puede producirse falla orgánica. El daño en sitios múltiples puede resultar en falla orgánica múltiple.

## 2.- ALTERACION EN LA REGULACION DE LA COAGULACION.

La activación del sistema de coagulación se produce por exposición a la endotoxina, FNT alfa, IL-1 y otros mediadores endógenos, a través de un agente más específico, tales como factores de producción de permeabilidad vascular, o procoagulantes derivados de macrófagos y citocinas inflamatorias, la denudación endotelial permite que el colágeno se exponga al flujo sanguíneo, de esta forma se activan los sistemas de contacto y coagulación produciendo adhesión plaquetaria. Simultáneamente, además la regulación descendente de la coagulación (DOWNREGULATION) es atenuada; la mayoría de los inhibidores de la coagulación están presentes en niveles mínimos. De esta forma, aunque la actividad fibrinolítica está aumentada en el curso temprano de la sepsis, es rápidamente inhibida. Lo anterior puede resultar de la producción aumentada de los inhibidores del activador del plasminógeno disminuyendo en consecuencia el activador de plasminógeno tisular inducido por el FNT alfa, IL-1 o ambos.

### 3.- ALTERACIONES EN EL TONO VASCULAR.

La liberación de los mediadores durante la sepsis son potentes vasorreguladores, incluyendo prostaglandina I<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>, histamina (liberada de los mastocitos seguido de la activación del complemento), la bradiginina (producida por la activación del sistema de contacto) y la serotonina (liberada de las plaquetas activadas).

El Factor Relajante derivado de Endotelio (FRDE) y la endotelina-I también potentes vasorreguladores juegan un papel importante durante la sepsis. La liberación de muchos de estos vasorreguladores es la mayoría de las veces a nivel local, grandes cantidades de vasodilatadores y vasoconstrictores pueden producirse simultáneamente en diferentes áreas del organismo condicionando alteraciones locales en el sistema circulatorio. Anormalidades en el flujo sanguíneo también alteran el tono vascular, ya que la liberación de vasorreguladores es estimulada en forma importante. Estas alteraciones pueden alterar el depósito de plaquetas en el subendotelio, la cual también depende de un estímulo constante.

Los reguladores en el tono vascular contribuyen a otros procesos durante la sepsis, por ejemplo la histamina, serotonina y bradiginina pueden alterar directamente la permeabilidad vascular. La histamina causa redistribución de las moléculas de adhesión de los neutrófilos al endotelio. También algunas evidencias demuestran que el Factor Relajante Derivado de Endotelio inactiva aniones superóxido de esta manera la pérdida de la respuesta apropiada del FRDE puede empeorar los efectos de la cascada neutrofílica.

#### 4.- DEPRESION MIOCARDICA.

La causa más probable de daño cardíaco son las sustancias depresoras del miocardio; que se han demostrado en diversos estudios. Estas sustancias de miocardio producen depresión miocárdica reversible, dilatación ventricular y disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda.

Otros mediadores de la sepsis también afectan el corazón. El FNT alfa deprime el acortamiento de los miocitos cardíacos condicionando depresión miocárdica. El FAP ejerce un efecto inotrópico negativo; disminuye de manera muy importante la presión arterial. Los leucotrienos C4, D4 y F4 disminuyen el flujo sanguíneo coronario y la contractilidad miocárdica. La IL-2 induce disfunción cardiovascular; en humanos, la administración de esta produce disminución de la presión arterial, de la resistencia vascular sistémica, de la fracción de eyección y gasto cardíaco.

Los mediadores en forma individual no son responsables de la patogénesis de la sepsis y de sus secuelas. Más bien la interacción entre estos mediadores y su complejidad son los responsables. En algunas ocasiones la interacción de los mediadores se sinergizan y en otras se antagonizan. De esta manera la presencia o ausencia de un mediador puede alterar marcadamente los efectos de otros mediadores.

## FISIOPATOLOGIA.

Los pacientes críticamente enfermos, particularmente aquellos con sepsis, tienen un deterioro en la capacidad para la utilización del oxígeno por los tejidos periféricos, a la vez que tienen requerimientos de oxígeno más elevados. Para mantener el metabolismo aeróbico, los pacientes sépticos necesitan niveles supranormales de  $DO_2$  y por lo tanto del gasto cardiaco. Se han propuesto varios mecanismos potenciales para este defecto en la utilización de oxígeno periférico. La derivación arterio-venosa periférica de sangre, haciendo un puente sobre los lechos de tejido capilar podría constituir una explicación. Este mecanismo tendrá como resultado una insuficiencia en la extracción y de manera subsiguiente  $PVO_2$  elevada en la situación de la acidosis láctica (metabolismo anaeróbico). Sin embargo, tales derivaciones jamás se han demostrado de manera anatómica. La distribución deficiente del flujo sanguíneo que resulta de la microtrombosis y la alteración de la autorregulación en la microvasculatura puede producir derivación fisiológica.

También se ha propuesto la lesión histotóxica como posible mecanismo. La endotoxina, o uno de los mediadores de la sepsis, puede ocasionar daño celular, lo cual desacopla la fosforilación oxidativa y trastorna la utilización de oxígeno. Algunos investigadores encontraron deterioro de la regeneración de trifosfato de adenosina en modelos con choque séptico en tanto que otros encontraron concentraciones normales del mismo.

La sepsis está asociada con un síndrome de fuga capilar difusa, una de cuyas manifestaciones es el síndrome insuficiencia respiratoria del adulto. Otra teoría sugiere que el deterioro de la extracción de oxígeno

puede deberse a edema en los tejidos periféricos que reduciría la densidad capilar efectiva en el momento en el que la actividad metabólica esta en su punto máximo. Este problema puede verse complicado por el incremento en la demanda de oxígeno de las células inflamatorias, mismas que producen numerosos radicales de oxígeno cuando son estimuladas. Al inicio de la sepsis, los defectos periféricos en la utilización de oxígeno puede contrarrestarse mediante el incremento en la perfusión y el DO<sub>2</sub>.

Si el restablecimiento de DO<sub>2</sub> no es expedito o si la sepsis sigue siendo tratada en forma inadecuada, lo más probable es que se produzca daño progresivo e irreversible, lo cual tiene como resultado el desarrollo de choque séptico y disfunción orgánica múltiple y muerte.

El choque séptico es una condición que amenaza la vida, durante el cual un aumento en el gasto cardiaco no es suficiente para compensar una disminución en el tono vascular periférico, resultando con esto hipotensión. Si la vasodilatación es persistente y no responde a (dosis vasoconstrictoras) catecolaminas, entonces se asocia con mortalidad, probablemente por la mala distribución del flujo sanguíneo y de isquemia regional. La vasodilatación puede relacionarse por la liberación o aumento de producción (por lesión y actividad del endotelio y macrófagos) del factor relajante derivado de endotelio (FRDE), incluyendo óxido nítrico, al menos en estudios experimentales. Apesar de la vasodilatación completa, sin embargo la vasoconstricción regional y la reducción de nutrientes en el flujo sanguíneo que puede ocurrir en algunas capas vasculares, incluyendo la circulación pulmonar, esplácnica y renal.

Recientemente, un nuevo péptido derivado del endotelio con propiedades vasoconstrictoras fue descubierto y llamado endotelina. La sustancia es

producida por el endotelio(y macrofagos)en respuesta a una variedad de estímulos,incluyendo catecolaminas circulantes,y probablemente juega un papel central en la regulación normal del flujo sanguíneo.Esto atrae para especular que la lesión microvascular y la disfunción endotelial durante el choque séptico no solo resulta de la liberación de componentes vasodilatadores,pero que también resulta de la liberación de componentes vasoconstrictores.También,un desequilibrio regional tocante a las ultimas causas en una disminución regional de nutrientes en el flujo sanguíneo como en los riñones,asi probablemente contribuye a una disfunción renal a pesar de un incremento en el gasto cardiaco.

Aunque el papel fisiológico no es completamente elucidado,la endotelina ha sido implicada en la fisiopatología de varias enfermedades,asi como en la insuficiencia renal aguda y choque cardiogénico durante el cual la liberación del componente puede contribuir para la vasoconstricción en orden para mantener la presión arterial.La determinación inmunoreactiva de la endotelina en estudio preeliminarios refleja la potente actividad vasoconstrictora de la endotelina-1.

Los niveles de endotelina aumentan durante la endotoxemia en ratas,puercos,y ovejas y durante la sepsis bacteriana en ratones.El aumento es probablemente causado por liberación o aumento en la producción por lesión y actividad del endotelio(y macrofagos).Este incremento es causado por, entre otros,coagulación intravascular y formación de trombina y actividad leucocitaria.

Otros factores que pueden contribuir para la liberación de endotelina durante el choque séptico esta aumentada(por estres)en un alto flujo sanguíneo;la hipoxia que también aumenta los sitios de unión de la endoteli

na in vitro, y la activación del sistema nervioso simpático, después la liberación de endotelina es cambiada por epinefrina. La endotelina aumenta la sensibilidad de los receptores adrenergicos para las catecolaminas. No se puede concluir que el aumento de dosis de catecolaminas para el tratamiento de hipotensión arterial contribuye a la liberación de endotelina durante el choque séptico en los pacientes.

El choque séptico fue probablemente el principal determinante de la liberación de endotelina, el nivel se reporto persistentemente alto después de suspender el tratamiento con dopamina. Sin embargo la hipotensión no puede ser el factor primario para aumentar los niveles de endotelina durante esta alteración.

El choque séptico se caracteriza por una baja presión arterial asociada con una baja resistencia vascular sistémica y alteración en la extracción de oxígeno por los tejidos. La liberación de varios mediadores ha sido implicada en esas alteraciones hemodinámicas. Como la intensidad de la respuesta de las citoquinas que ha sido correlacionada con la severidad de la sepsis y la probabilidad de muerte, se puede postular que ambas alteraciones en el tono vascular y el grado de depresión miocárdica están directamente relacionados con la mortalidad. Varios estudios han indicado que los no sobrevivientes de choque séptico tuvieron más alteraciones en el tono vascular que en los que sobrevivieron. Algunos estudios experimentales han indicado también que el grado de depresión miocárdica fue directamente relacionada con la cantidad de endotoxina administrada y la frecuencia de mortalidad. Varios estudios clínicos también han documentado depresión miocárdica en los no sobrevivientes que en los que sobrevivieron del choque séptico. Por lo tanto se espera que una

respuesta favorable al tratamiento del choque séptico esta asociada con un aumento en el tono vascular y una mejoría en la función cardíaca. Los dos fenómenos han sido descritos. Sin embargo, la relativa importancia de los dos fenómenos y su curso no han sido adecuadamente estudiados.

Otra importante cuestión es si la supervivencia se relaciona con el aumento en la liberación de oxígeno ( $DO_2$ ) y el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ). Varios investigadores han sugerido que el objetivo del tratamiento con valores supranormales de  $DO_2$  y  $VO_2$  pueden mejorar la supervivencia del choque séptico. Sin embargo, otros investigadores no encontraron relación significativa entre  $DO_2$  y  $VO_2$ , y la supervivencia. Su explicación, basada en diferencias en las concentraciones de lactato, demanda de oxígeno, la cual no puede ser directamente determinada, puede ser alta en los no supervivientes, que habitualmente están más sépticos.

## DIAGNOSTICO:

Los principales signos y síntomas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de la sepsis en sus distintos grados de severidad (Tabla II), señala la presencia o ausencia de algunas variables clínicas que caracterizan a una determinada entidad, que sirven para identificar en forma temprana a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar una forma más severa de la sepsis, o evolucionar hacia choque séptico o disfunción orgánica múltiple.

Se deberá intentar identificar el foco específico de infección con el fin de confirmar el diagnóstico de sepsis, lo cual podría llevarse a cabo en 60% de los casos, debiendo reconocer que en los casos restantes ningún foco de infección puede ser identificado.

De esta forma, el clínico ante la sospecha de diagnóstico de sepsis podrá determinar una pronta intervención terapéutica, conducta que esta justificada por los datos aportados por diversos estudios y que a continuación se señalan:

-Sólo 45% de los pacientes son bacterémicos. El choque refractario puede estar presente en 36% de los casos a su ingreso.

-El choque se desarrolla después de su admisión en 24% de los pacs.

-El estado de choque se desarrollo más en pacientes bacterémicos que en no bacteremicos y no hubo diferencia entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de choque reversible o muerte.

-La mortalidad fue del 13% en pacientes con síndrome de sepsis, de 28% en aquellos con choque a su admisión y de 43% en aquellos que desarrollaron el estado de choque posterior a su admisión.

## TRATAMIENTO:

Sobre la base de los conocimientos antes expresados, hay cuatro puntos específicos en donde la terapéutica puede ser aplicada con el fin de limitar su secuencia patogénica.

**PRIMERO:** El microorganismo puede ser erradicado con antibióticos o drenaje quirúrgico o ambos.

**SEGUNDO:** Las alteraciones metabólicas y cardiovasculares de la sepsis pueden ser revertidas farmacológicamente en una entidad de cuidados intensivos.

**TERCERO:** Apoyo nutricional; que no sólo favorece al revertir el trastorno metabólico y energético del paciente, habitualmente desnutrido, sino también regula la respuesta inmune alterada y recientemente se ha precisado que los ácidos grasos de cadena mediana, modulan la función de macrófagos y disminuyen el nivel de mediadores que se liberan durante el proceso séptico; sin dejar de mencionar que el uso de aminoácidos también regula la respuesta inmune y se sabe que la arginina favorece el incremento de las células T, es esencial para la función linfocitaria y que la glutamina, regula la sustancia proteica y es esencial para la función linfocitaria entre otras funciones. Por lo tanto hoy en día se recomienda el inicio del apoyo nutricional parenteral, en las fases iniciales de la sepsis.

Los principales objetivos en el tratamiento inmediato de los pacientes con sepsis, mientras, se inicia el tratamiento definitivo el cual está basado en la erradicación de la fuente de la sepsis, son:

1. Restauración del volumen sanguíneo.
2. Restauración de una presión de perfusión tisular.
3. Restauración del aporte de O<sub>2</sub>.

4.Reducción en la demanda de O<sub>2</sub>.

5.Corrección de la acidosis metabólica asociada a la falla circulatoria.

Para lograr estos objetivos, es necesario la monitorización hemodinámica avanzada, y la rápida restauración de un volumen intravascular efectivo, así como el inicio temprano de inotrópicos para mejorar la disfunción ventricular que se asocia en estos enfermos, con el fin de optimizar el flujo sanguíneo en la microcirculación manteniendo un supraporte de oxígeno. Para el manejo óptimo de estos enfermos es necesario lograr las siguientes metas terapéuticas con las cuales se puede lograr una mejor evolución de los enfermos:

- 1.-Lograr un índice cardíaco superior a 4.5 litros/min.
- 2.-Mantener un aporte de oxígeno(DO<sub>2</sub>) mayor de 600 ml/min,
- 3.-Un consumo de oxígeno(VO<sub>2</sub>) superior a 150 ml/min,
- 4.-Una presión en cuña(pcp) de 10-15 mmHg, resistencias vasculares sistémicas normales.
- 5.-Optimizar el transporte de O<sub>2</sub> al mantener una Hb mayor de 12 g.

Debido a la complejidad por ser la sepsis un proceso dinámico, las estrategias terapéuticas mencionadas que han sido el estándar del manejo durante los últimos 10 años han dado diversos resultados siendo algunos de ellos controversiales, pero el consenso es que se carece de pruebas definitivas en cuanto a que estas medidas reduzcan la mortalidad por lo que en el momento actual, el enfoque terapéutico está orientado a lograr un mayor apoyo nutricional y a bloquear los distintos mediadores que intervienen en la respuesta sistémica inflamatoria del paciente que

conduce el daño endotelial y de la microcirculación y si bien la prevención siempre será la mejor medida, puede ser que la capacidad de bloquear los efectos de las citocinas, sea una nueva terapéutica que tenga importantes implicaciones clínicas.

En esta revisión más allá del alcance de revisar extensamente las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de agentes, sólo se mencionaran algunos de los que han empezado a ser indicados en esta entidad y que se clasifican en tres clases: Anticuerpos anticitocinas, inhibidores circulantes de citocinas y antagonistas de receptores. Es indudable que estas nuevas alternativas terapéuticas podrán ser utilizadas en adición al tratamiento convencional antes descrito, pudiendo señalar que hay evidencia de que la monoterapia dirigida contra cualquiera de los mediadores de la sepsis es posible que resulte poco efectiva, y que será necesario utilizar para obtener una mejor eficacia terapéutica. Estudios preliminares sugirieron que los esteroides podían mejorar los resultados en el tratamiento de la sepsis, dos grandes estudios multicéntricos fallaron en detectar cualquier reducción en la mortalidad con el uso de este tipo de medicamentos.

También no se han obtenido buenos resultados en estudios realizados con fibronectina y naloxona en pacientes con sepsis y con el uso de prostaglandina E1 en pacientes con diestres respiratorio progresivo del adulto (SIRPA).

## **NUEVAS TERAPEUTICAS CONTRA LA SEPSIS.**

Anticuerpos monoclonales contra endotoxina, HA-1A y E5. Se ha reportado en algunos estudios que disminuye la mortalidad en algunos pacientes con SRIS. HA-1A mejoró la resolución de la falla orgánica y la sobrevida en pacientes con bacteremia con gram negativos. No existió beneficio en aquellos pacientes con gram negativos sin bacteremia. E5 mejoró la resolución de falla orgánica y la sobrevida en pacientes con bacteremia por gram negativos e infección localizada pero sólo en aquellos pacientes que no tuvieron choque. Si bien HA-1A y E5 fueron efectivos en todos los pacientes en quienes se utilizaron, por lo que ambos deberán ser utilizados con precaución una vez que estén disponibles.

### **ANTICUERPOS MONOCLONALES contra Factor de Necrosis Tumoral (FNT).**

En ratas pretratadas con anticuerpos anti FNT disminuyeron la disfunción hepática y hematológica y consecuentemente la mortalidad. La infusión de dichos anticuerpos en pacientes con sepsis severa y choque séptico mejoraron la presión media arterial sin causar efectos colaterales.

### **RECEPTORES ANTAGONISTAS contra IL-1.**

Dichos antagonistas son producidos naturalmente por monocitos y pueden ser manufacturados con tecnología recombinante. En una variedad de diversos modelos con animales con sepsis los receptores antagonistas para IL1 se encontró que disminuyeron los cambios hemodinámicos, reduciendo la severidad de la acidosis láctica y mejoraron la sobrevida.

### **RECEPTORES ANTAGONISTAS versus FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO.**

Componentes naturales e inhibidores sintéticos han comenzado a estudiarse para utilizarse en sepsis. En animales a los que se les administró endotoxina estos agentes protegieron contra hipertensión pulmonar, falla renal oligúrica, daño gastrointestinal y disminución del flujo sanguíneo ce

rebral.

#### **IBUPROFEN.**

Este medicamento anti-inflamatorio es de corta acción, bloquea la síntesis de tromboxano. En animales mejora la sobrevida incluso después de administrarles la endotoxina. En voluntarios previene la elevación de la temperatura y aumento la frecuencia cardíaca.

En pacientes con choque séptico se mejora la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, la temperatura, la ventilación minuto, presión pico de la vía aérea y además incrementa la frecuencia de regresión del estado de choque.

#### **ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA MOLECULAS ADHESIVAS, ILb4 e IL-8.**

La investigación de estos agentes es preliminar, sin embargo, ofrecen un abordaje en la prevención del daño inducido por neutrófilos ya que se inhibe la adhesión de neutrófilos a la pared endotelial. Los anticuerpos monoclonales para la adhesión de moléculas disminuye la migración transendotelial de los neutrófilos.

#### **ANTITROMBINA III.**

En adición a la inactivación de trombina, también inhibe los efectos de la plasmina, kalícreina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. También estos efectos van más allá de la regulación descendente de los sistemas de contacto y coagulación ya que también se conoce que la trombina interfiere la regulación del Factor Activador Plaquetario para estimular la liberación de varios vasorreguladores y que llegan a ser quimiotácticos para los neutrófilos. En los modelos animales de sepsis mejora la sobrevida al disminuir la disfunción pulmonar, metabólica y hematológica.

En un estudio pequeño la antitrombina mejoró la sobrevida de pacientes

con choque séptico.

#### ACTIVADORES DE PLASMINOGENO.

Aumenta la fibrinólisis en pacientes con sepsis. En un estudio se utilizó estreptocinasa, todos los pacientes mostraron una mala respuesta a la asistencia mecánica ventilatoria y suplemento de oxígeno, y el tratamiento con estreptocinasa produjo un incremento en la presión de la tensión de oxígeno de 217 mmHg y 14 de los que fueron tratados sobrevivieron.

#### PENTOXIFILINA.

La pentoxifilina (1-5 oxohexil 3,7-Dimetilxantina) es un agente hemorreolítico que posee una amplia gama de efectos útiles en el proceso séptico que han demostrado en estudios experimentales en animales y que se pueden describir:

1.- Sobre los eritrocitos, flujo sanguíneo y transporte de O<sub>2</sub>.

Favorece la flexibilidad de eritrocito disminuye la viscosidad sanguínea e incrementa el flujo de la microcirculación mejorando el intercambio gaseoso.

2.- Efecto sobre leucocitos y citocinas. La pentoxifilina disminuye la formación de filopodos o protopodos en los leucocitos e incrementa el contenido de ATP y disminuye el calcio de los leucocitos, constituyentes que son indispensables en la quelación de la actina. También inhibe la activación y la adherencia de PMN y de monocitos en respuesta a IL-1 y factor de necrosis tumoral. Al disminuir la activación y adherencia de PMN disminuye la degranulación y la producción de anión superóxido. La pentoxifilina inhibe la producción de FNT a nivel de la transcripción tanto en estudios in vivo como in vitro.

3.- Efecto sobre la actividad coagulante. Disminuye la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, disminuye la liberación de beta tromboglobina, la cual induce

actividad procoagulante y es liberado por las plaquetas. La pentoxifilina actúa sobre células endoteliales en donde induce la producción de prostaciclina, un potente antiagregante plaquetario. Favorece el incremento de la actividad fibrinolítica mediante activadores del plasminogeno, disminuyendo los niveles de fibrinogeno plasmático.

Con la introducción, de estos nuevos agentes a futuro, el tratamiento dependerá de la valoración individual de cada paciente, por ejemplo, si un paciente con sepsis rápidamente evoluciona a coagulación intravascular diseminada, se obtendrá un máximo beneficio con terapia anticoagulante, en combinación con inhibidores del factor de necrosis tumoral. En contraste, si el choque es el rasgo predominante, entonces los inhibidores de los sistemas de contacto, podrían ser de beneficio, mientras que en un paciente en quien la disfunción orgánica múltiple es la manifestación predominante, inhibidores de la activación de neutrófilos y/o de la adhesión, en combinación con inhibidores de complemento y de la coagulación pueden ser utilizados.

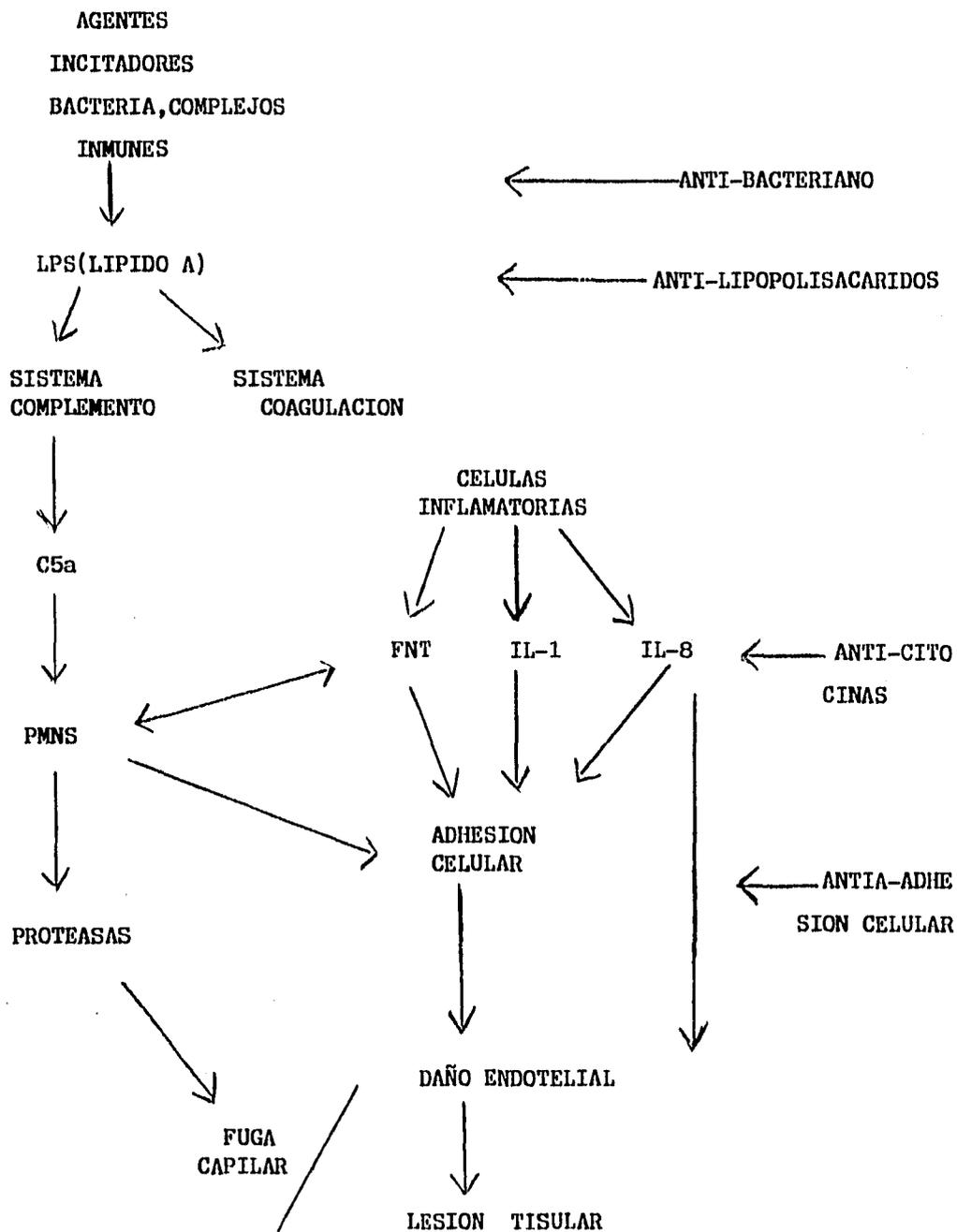
Por otra parte el tratamiento podrá ser elegido según la fase de la sepsis.

Presumiblemente los inhibidores de las citocinas podrían ser efectivos durante la fase temprana, ya que la mayoría de los estudios indican que los niveles plasmáticos durante esta fase están incrementados.

Por otra parte, los inhibidores del complemento podrían ser efectivos durante la fase tardía, ya que la actividad del complemento continúa en la mayoría de los enfermos hasta la muerte.

Es de señalar que en todos los casos en fase temprana, sería deseable el bloqueo de la endotoxina con el uso de anticuerpos antitoxina pudiendo

## LA CASCADA INFLAMATORIA AGUDA



Representación esquemática de la Respuesta inflamatoria Aguda, mostrando los mediadores clave y los sitios potenciales de intervención terapéuti-

tambien señalar que en algunos estudios en el tratamiento de la sepsis por gram negativos en pacientes con inmunodeficiencia, se ha utilizado el factor de estimulación de colonias de granulocitos en fase temprana, con diversos resultados.

#### **PRONOSTICO:**

El cambio de temperatura es uno de los más frecuentes manifestaciones clínicas de sepsis y típicamente en forma de fiebre. La hipotermia, por otro lado, es una de las manifestaciones menos frecuente de sepsis, y ha (en el pasado) sido asociada con un pobre pronóstico. La hipotermia ha sido notada en 1 a 10% de los pacientes sépticos, la frecuencia exacta no es conocida, particularmente asociada a un pobre consenso sobre la definición de hipotermia, la alteración de la temperatura en la sepsis es un complejo resultado que probablemente involucra la elaboración de citocinas y otros mediadores potenciales del proceso séptico, y puede ser parte de una respuesta inflamatoria beneficiosa. Clemer y cols. analizaron retrospectivamente un gran cohorte de pacientes con el síndrome séptico en orden para determinar la frecuencia de hipotermia y la relación de la hipotermia con choque, mortalidad y otras variables importantes. Este estudio confirma lo de otros reportes que la hipotermia en la sepsis es un indicador de un pobre pronóstico e incrementa la mortalidad.

La presencia de anomalías en la temperatura asociada con infección ha conducido a un manejo controversial conduciendo a la necesidad de lograr una temperatura corporal normal. Reportes clínicos recientes de mostraron que la hipotermia se asocia con pobre supervivencia en pacientes sépticos. Sin embargo, hay estudios que apoyan una respuesta beneficiosa a la hipotermia o la inducción de hipotermia en varias situaciones clínicas.

Con el uso adecuado de la terminología establecida, se puede lograr que los resultados de las nuevas terapéuticas pueden ser adecuadamente evaluados. En un futuro la expectativa es que se podrá ser capaz de inhibir la secuencia patogénica de la sepsis en los pasos principales y por lo tanto disminuir la mortalidad en los pacientes con sepsis.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- GONZALEZ CHAVEZ, MARTINEZ AÑALA: SEPSIS NUEVOS CONCEPTOS, MEDICINA INTERNA, ARTICULOS DE REVISION. 1993; 2: 81-92
- 2.- BONE RC: SEPSIS, SEPSIS SYNDROME, MULTI-ORGAN FAILURE: A PLEA FOR COMPARABLE DEFINITIONS. Ann Intern Med 1991; 114: 332-333
3. SPRUNG CL: DEFINITIONS OF SEPSIS-HAVE WE REACHED A CONSENSUS? Crit Care Med 1991; 19: 849-851
- 4.- CANADIAN MULTIPLE ORGAN FAILURE STUDY GROUP: "SEPSIS" CLARITY OF EXISTING TERMINOLOGY OR MORE CONFUSION? Crit Care Med 1991; 19: 996-998
- 5.- BONE RC: TOWARD AN EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY OF SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA 1992; 101: 1481-1483
- 6.- GIRARDIN E, GRAU GE, DAER JM, et al: THE J5 STUDY GROUP: TUMOR NECROSIS FACTOR AND INTERLEUKIN-1 IN THE SERUM OF CHILDREN WITH SEVERE INFECTION. N Engl J Med 1988; 319: 397-400
7. DEBETS JMH, KAMPMEIJER R, VAN DER LINDEN MPMH, et al: PLASMA TUMOR NECROSIS FACTOR AND MORTALITY IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS. Crit Care Med 1989; 17: 489-494
- 8.- MICHIE HR, MANOGUE KR, SPRINGGS DR, et al: detection of circulating TUMOR NECROSIS FACTOR AFTER ENDOTOXIN ADMINISTRATION. N Engl J Med 1988; 318: 1481-1486
- 9.- SHOMAKER WC, KRAM HB, APPEL PL: THERAPY OF SHOCK BASED ON PATHOPHYSIOLOGY, MONITORING, AND OUTCOME PREDICTION. Crit Care Med 1990; 18: 19-25
- 10.- LOEB HS, WINSLOW EBJ, RAHIMTOOLA SH, et al: ACUTE HEMODYNAMIC EFFECTS OF DOPAMINE IN PATIENTS WITH SHOCK CIRCULATION 1971; 44: 163-173
- 11.- HANNEMANN L, REINHART K, GRENZER O, et al: COMPARISON OF DOPAMINE TO DOBUTAMINE AND NOREPINEPHRINE FOR OXYGEN DELIVERY AND UPTAKE IN SEPTIC SHOCK. Crit Care Med 1995; 23: 1962-1970
- 12.- METRANGOLO L, FIORILLO M, FRIEDMAN G, et al: EARLY HEMODYNAMIC COURSE OF SEPTIC SHOCK. Crit Care Med 1995; 23: 1971-1975
13. b TUCHSCHMIDT J, FRIED J, ASTIZ M, et al: ELEVATION OF CARDIAC OUTPUT AND OXYGEN DELIVERY IMPROVES OUTCOME IN SEPTIC SHOCK; Chest 1992; 102: 216-220
- 14.- SILANCE PG, SIMON C, VICENT J-L: THE RELATION BETWEEN CARDIAC INDEX AND OXYGEN EXTRACTION IN ACUTELY ILL PATIENTS. Chest 1994; 105: 1190-1197

15.- VOERMAN HJ, STEHOUSER CDA, KAMP GJV, et al: PLASMA ENDOTHELIN LEVELS ARE INCREASED DURING SEPTIC SHOCK, Crit Care Med 1992;20:1097-1101

16.- HACKSHAW KV, PARKER GA, ROBERTS JW, NALOXONE IN SEPTIC SHOCK, Crit Care Med 1990;18:47-51

17.- CRONIN L, COOK DJ, FRCPC MSc (EPID), CARLET J, et al: CORTICOSTEROID TREATMENT FOR SEPSIS: A CRITICAL APPRAISAL AND META-ANALYSIS OF THE LITERATURE, Crit Care Med 1995;23:1430-1439

18.- CLEMMER T.P, FISHER CJ, BONE RC, SLOTTMAN GJ, METZ CA, THOMAS FO; THE METHYLPREDNISOLONE SEVERE SEPSIS STUDY GROUP: HYPOTHERMIA IN THE SEPSIS SYNDROME AND CLINICAL OUTCOME, Crit Care Med 1992;20:1395-1401

19.- BONE RC; FCCM: PHOSPHOLIPIDS AND THEIR INHIBITORS: A CRITICAL EVALUATION OF THEIR ROLE IN THE TREATMENT OF SEPSIS, Crit Care Med 1992;20:884-890

20.- BALK RA, PARRILLO JE, PROGNOSTIC FACTORS IN SEPSIS: THE COLD FACTS, Crit Care Med 1992;20:1373-1374