

11224
34



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**PROTEÍNA C ACTIVADA EN EL MANEJO DEL PACIENTE
CON SEPSIS GRAVE EN EL H.C.S.A.E.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA:

DR. PEDRO SALMERÓN NÁJERA

**TUTOR DE TESIS: DR. RAÚL CARRILLO ESPER
ASESOR DE TESIS: DR. FERNANDO NEIL NÚÑEZ MONROY**

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1-A



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 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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

DRA JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
PETROLEOS MEXICANOS

DR. RAUL CARRILLO ESPER
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

DR. RAUL CARRILLO ESPER
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

DR. FERNANDO NEIL NÚÑEZ MONROY
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS



MÉXICO, D.F.

SUBDIRECCIÓN DE
DIVISIÓN DE
FACULTAD DE
U.N.A.M.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

	PAGINA
➤ PÁGINA PRINCIPAL	1
➤ HOJA DE FIRMAS	2
➤ ÍNDICE	3
➤ ANTECEDENTES	4
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
➤ JUSTIFICACIÓN	14
➤ OBJETIVOS	15
➤ HIPÓTESIS	15
➤ TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
➤ VARIABLES	17
➤ CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN	19
➤ CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	20
➤ PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS	21
➤ RESULTADOS	22
➤ DISCUSIÓN	28
➤ CONCLUSIONES	29
➤ BIBLIOGRAFÍA	30
➤ GRÁFICOS Y ANEXOS	38
➤ ESCALAS APACHE II Y SOFA	50

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección se denomina sepsis, se caracteriza desde el punto de vista clínico por taquicardia, taquipnea, alteraciones en la regulación de la temperatura, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia. Se define como grave cuando se asocia a hipotensión arterial, hipoperfusión tisular y/o disfunciones orgánicas. Es una de las principales causas de ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva y a pesar de los avances terapéuticos logrados en los últimos años la mortalidad es del 30 al 50%. Su frecuencia está en aumento y en la actualidad tiene una incidencia de 2.8 pacientes por 100 ingresos hospitalarios. En los Estados Unidos se presentan 750,000 casos de sepsis grave anualmente, de los cuales 225,000 fallecen, con un costo de 16.7 billones de dólares. ^(1,2,3,4)

Es secundaria a una compleja respuesta del huésped a la infección en la que interactúan el endotelio vascular, la respuesta inflamatoria y la coagulación, que de no revertir evoluciona a disfunción orgánica múltiple. ⁽⁵⁾

En la fase inicial de la respuesta a la infección, la liberación de endotoxinas o exotoxinas por las bacterias induce activación de los macrófagos, los cuales sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias que a su vez inducen cambios a nivel endotelial y modifican el equilibrio procoagulante - anticoagulante, que evoluciona a obstrucción y disfunción de la microcirculación lo cual se manifiesta como disfunción orgánica. ^(6,7,8)

La respuesta inflamatoria en la infección es mediada por endotoxinas, activación del sistema inmune, leucotrienos, componentes del complemento y citocinas, las cuales son péptidos inmunoreguladores sintetizados y liberados por los macrófagos y que interactúan sobre receptores localizados en

diferentes líneas celulares, principalmente a nivel de linfocitos, macrófagos, médula ósea y endotelio. ^(9,10)

La respuesta inflamatoria guarda un estrecho equilibrio que es mediado por citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Dentro de las citocinas proinflamatorias se encuentran: Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT alfa), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 2 (IL-2), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e Interferon gama. La respuesta proinflamatoria es antagonizada por la liberación de citocinas antiinflamatorias como son la Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 10 (IL-10) y antagonistas de receptores de citocinas. ⁽¹¹⁾

Las citocinas proinflamatorias inducen una serie de efectos biológicos, dentro de los que destacan: síntesis de óxido nítrico, activación del factor nuclear KB, expresión del factor tisular, modulación del gen de expresión de trombomodulina, activación de fibrinólisis, expresión de moléculas de adhesión endotelial, activación de polimorfonucleares, fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, modificación del metabolismo intermedio, así como maduración y diferenciación de células B, T y maduración de megacariocitos. Esta respuesta condiciona el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que de no controlarse evoluciona a un estado de disfunción orgánica múltiple. ^(12,13)

De acuerdo a la intensidad del disparador inicial y de la relación entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria el Dr. Roger C. Bone describió varias fases evolutivas de la respuesta inflamatoria sistémica y que son:

- Respuesta Inflamatoria Local
- Respuesta Inflamatoria Sistémica Controlada
- Respuesta Inflamatoria Sistémica No Controlada
- Disonancia Inmunológica
- Parálisis Inmunológica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para contrarrestar esta respuesta las citocinas antiinflamatorias inhiben la expresión de moléculas de adhesión, de factor tisular y los efectos vasculares mediados por óxido nítrico, leucotrienos y radicales libres de oxígeno, además de modular la función de linfocitos T, macrófagos y la síntesis de inmunoglobulinas y citocinas, lo que constituye el Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (SRAC). ^(14,15)

En la respuesta inflamatoria local y en la respuesta inflamatoria sistémica controlada, se llega al equilibrio inmunológico, pero cuando sale de control evoluciona a un imbalance en el cual predomina la respuesta inflamatoria (SIRS) o hay un bloqueo inmunológico grave (SRAC) que llevan al enfermo a la disfunción orgánica múltiple y a la infección no controlada, como se presenta en la disonancia inmune y parálisis inmunológica.

(Fig. 1) ^(16,17,18,19,20,21,22)

Ahora bien el endotelio está constituido por células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y conforman la interfase entre sangre y tejidos. La superficie total de esta población celular es de aproximadamente 1000 m². Las células endoteliales no solamente funcionan como recubrimiento sino que tienen funciones biológicas fundamentales como son: ⁽²³⁾

-Modulación de la coagulación

-Regulación del flujo microvascular

-Expresión de moléculas de adhesión

-Regulación de la migración de células a los tejidos

-Modulación del tono vascular

De las anteriores, la modulación de la coagulación es función fundamental del endotelio, que presenta una clara tendencia anticoagulante, la cual tiene como finalidad el mantener el flujo microvascular, que se realiza a través de los siguientes mecanismos:

1.-Expresión de trombomodulina, la cual tiene como función la fijación de la trombina así como el incremento de la afinidad de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esta a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S) inactiva catalíticamente a los factores V y VIII.

2.- A través de proteínglicanos como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial se potencia la acción de inhibidores de coagulación como son la antitrombina III y el inhibidor del factor tisular.

3.- Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno.

4.- Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prostaciclina y óxido nítrico.

5.- Expresión de difosfatasa de adenosina la cual hidroliza el difosfato de adenosina que es un agonista plaquetario.

6.- En condiciones fisiológicas no expresa en su superficie moléculas de adhesión.

7.- Regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

La activación de las células endoteliales es fundamental en la patogénesis de la sepsis ya que una vez que son activadas por endotoxinas y/o citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una vez activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. ^(24,25)

Asociado a este proceso, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato con incremento en la síntesis del factor tisular, lo cual impide que se active la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII, lo cual junto con la activación de la vía extrínseca por la expresión del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante, lo cual altera de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria, lo cual induce un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple. (Fig. 2)
(26,27,28,29,30,31,32)

Durante la activación de las células endoteliales se induce la formación de microparticulas de fosfolípidos. Estas microparticulas son pequeñas estructuras vesiculares que transportan fosfatidilserina a la superficie externa de la célula endotelial y que sirven de anclaje a los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Estas microparticulas procoagulantes amplifican la vía extrínseca de la coagulación a través del factor tisular y favorecen la adhesión y agregación plaquetaria, además de dañar irreversiblemente a la célula endotelial al ser mediadoras de apoptosis. (33,34,35,36)

La fibrinólisis se activa en las fases iniciales del daño endotelial, posterior a esta fase se presenta incremento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno, lo que inhibe la fibrinólisis y trae como consecuencia que se acentúe más el imbalance procoagulante/anticoagulante. (37,38,39,40)

Asociado al proceso de infección/ inflamación/ coagulopatía/ disfunción endotelial, las células endoteliales una vez activadas expresan en su superficie moléculas de adhesión, dentro de las que destacan: P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular y molécula de adhesión vascular-1. Una vez expresadas, los leucocitos interactúan con la célula endotelial iniciándose el proceso de marginación, adhesión, rolamiento, trans migración, el cual tiene fines de protección tisular, pero se torna nocivo debido a que los polimorfonucleares activados mediante enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno amplifican el daño tisular y endotelial. (Fig. 3) (41,42,43,44,45)

Además de la activación y disfunción de las células endoteliales durante la sepsis, el endotelio se lesiona, lo cual amplifica más la disfunción microvascular y el daño tisular. Los mecanismos conocidos de daño endotelial están íntimamente relacionados al proceso inflamatorio y son:

1.- Los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales vía moléculas de adhesión, producen lesión celular a través de radicales libres y enzimas proteolíticas como la elastasa. Se ha demostrado en modelos experimentales que el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FNT alfa, potencia la acción tóxica de los polimorfonucleares. Este mecanismo de daño es importante en el paciente con sepsis dado que productos de degranulación de neutrófilos como son la elastasa y la lactoferrina incrementan sus niveles en presencia de FNT alfa y están asociados a mal pronóstico. (46,47,48,49)

2.-Las citocinas principalmente el FNT alfa y la IL-6 inducen apoptosis de las células endoteliales. (50)

3.-Linfocitos T citotóxicos y células naturales asesinas activadas por citocinas lesionan el endotelio vascular. (50)

4.-El mecanismo de isquemia - reperusión a través de sus mediadores como son: citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión, disminuyen los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis, además de amplificar la respuesta inflamatoria local. (51,52,53)

5.-La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda estimulado por IL-6 y empleando como cofactor a la fosfolipasa A2 que es una enzima secretada por el endotelio dañado, activa el complemento. Los productos del complemento activado a nivel endotelial amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la síntesis de factor tisular. (Fig. 4) (54,55,56,57)

Corrigan y col. fueron los primeros en describir la asociación entre coagulopatía y choque séptico, a partir de esta publicación se amplió de manera importante el conocimiento de la relación entre infección, inflamación y hemostasia. (58)

La respuesta inflamatoria que se presenta en sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante modificando de manera radical las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes. (59,60,61)

La activación de la coagulación en sepsis grave es de etiología multifactorial y dentro de esta la inducción de la expresión del factor tisular (FT) a nivel endotelial por la endotoxina juega un papel fundamental. Una vez expresado el FT se activa la vía extrínseca de la coagulación que resulta en incremento en la producción de trombina. (Fig. 5) (62)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La trombina es una molécula de compleja actividad dado que además de su acción procoagulante tiene otras funciones como son:

- Inducción de la proliferación celular a través de la estimulación de los siguientes mitógenos: factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante Beta.
- Amplifica la respuesta inflamatoria a través de mediar la expresión de moléculas de adhesión y ser quimiotáctica directa para polimorfonucleares, los cuales a nivel tisular amplifican el daño por la liberación de enzimas proteolíticas fundamentalmente la elastasa, la cual a su vez tiene la capacidad de inactivar al inhibidor de antitrombina III (AT III) lo que resulta en amplificación del proceso de coagulación intravascular.

La trombina se une a la trombomodulina, la cual es el principal inhibidor del estado procoagulable en la microcirculación, esta interacción bloquea la unión del fibrinógeno, plaquetas y factor V a la trombomodulina y a su vez el complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C (PCA). Esta función es amplificada por el receptor de PC a nivel endotelial. La PCA debe disociarse de su receptor para poder unirse a la proteína S y funcionar como anticoagulante a través de la inactivación del factor Va. ⁽⁶³⁾

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de células endoteliales es mucho más grande en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos lo que equivale a una concentración más elevada de trombomodulina en el lecho microvascular (500 nmol / lt). Secundario a esto la trombina generada por la activación de la coagulación es rápidamente removida de la microcirculación por la trombomodulina. La PCA mantiene la permeabilidad microvascular, pero conforme persiste el proceso inflamatorio hay inhibición en la expresión de trombomodulina lo que resulta en menor producción de PCA que junto al consumo de

ésta resulta en trombosis microvascular, la cual se amplifica por inhibición de la fibrinólisis debido a incremento en la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

Este proceso evoluciona a disfunción orgánica múltiple secundaria a hipoxia e isquemia tisular generalizada. ⁽⁶⁴⁾

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave secundaria a infecciones por: Gram negativos (*Neisseria Meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia conorii*), Gram positivos (*Streptococo pneumoniae*, viridans, β -hemolítico del grupo A) y parásitos (*Plasmodium falciparum*), se ha demostrado que la PCA disminuye hasta en el 85% de lo normal lo cual se asocia a respuesta inflamatoria sistémica e incremento de la mortalidad.

La PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial, por su actividad antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria: (Fig. 6)
(65,66,67,68,69)

- La actividad antitrombótica y profibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la generación de los factores VIIIa, Va e inhibición en la generación trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, lo cual resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva secundaria a mayor actividad de plasmina.

- La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y a su función moduladora sobre diferentes funciones celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas en este aspecto de la PCA son:

La PCA inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa e IL 1-A debido a que inhibe la translocación del factor nuclear kappa B al núcleo celular.

Desacopla la interacción de lipopolisacárido sobre los receptores CD14 del sistema mononuclear.

Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión.

Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina E sobre la superficie endotelial.

Modula la respuesta inmune a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.

Existe una estrecha interrelación entre infección, lesión endotelial, respuesta inflamatoria y coagulación. Citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6 son capaces de activar la coagulación e inhibir la fibrinólisis. La trombina resultante de la activación de la coagulación además de su acción procoagulante estimula la respuesta inflamatoria por múltiples vías. El resultado final es daño endotelial generalizado, trombosis microvascular con hipoxia e isquemia tisular y disfunción orgánica múltiple.

La proteína C activada tiene propiedades antiinflamatorias, profibrinolíticas y anticoagulantes, es un modulador clave de la coagulación y la inflamación en la sepsis grave. La proteína C activada proviene de un precursor inactivo, la proteína C, el cual se activa por su interacción con el complejo trombina:trombomodulina. La activación de la proteína C se altera durante la sepsis debido a una disminución en los niveles de trombomodulina secundario al efecto de citocinas proinflamatorias. Niveles reducidos de proteína C se encuentran en la mayoría de los pacientes con sepsis grave y se asocian a mal pronóstico.

La proteína C activada es la primera intervención terapéutica que ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en la sepsis grave. En el estudio de Fase 3 (FIK-MC-EVAD; PROWESS) se asignaron al azar 1 690 pacientes para recibir una infusión intravenosa de 96 horas de duración de proteína C activada 24microgramos/kg/hr o placebo (850 pacientes y 840 pacientes, respectivamente). En general la administración de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

proteína C activada trajo como consecuencia una reducción clínicamente significativa en la mortalidad por todas las causas a los 28 días: el 24.7% de los pacientes a quienes se administró proteína C activada murió contra 30.8% de los pacientes que recibieron el placebo (19.4% de reducción del riesgo relativo; $p = 0.005$; Bernard et al. 2001). El único motivo de preocupación de seguridad percibido en el ensayo de Fase 3 fue un aumento en el riesgo de sangrado grave entre los pacientes con proteína C activada (3.5% vs 2.0% de los pacientes que recibieron placebo). La diferencia entre los dos grupos de tratamiento en cuanto al número de pacientes que experimentaron un evento de sangrado grave estuvo relacionada con un procedimiento (por ejemplo, sangrado que fue el resultado de la colocación de un catéter o una sonda de nefrostomía). El número de pacientes que experimentó eventos de sangrado graves espontáneos fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

En el estudio FIK-MC-EVAD, se realizaron diversos análisis exploratorios entre la población de pacientes. Estos análisis mostraron un efecto consistente del tratamiento en la mayoría de los subgrupos clínicamente relevantes estudiados. Sin embargo , dos análisis de mortalidad en función de la gravedad de la enfermedad (por calificación inicia de APACHE II y por número de deficiencias orgánicas basales) y un análisis de mortalidad en función de la exposición basal profiláctica a la heparina han generado hipótesis que justifican investigaciones posteriores

La valoración de la disfunción orgánica múltiple en enfermos graves con sépsis se realiza mediante la escala SOFA (Sepsis Related Organ Failure) que fue descrita por Vincent y colaboradores en 1996. Esta escala tiene una excelente correlación con la mortalidad en pacientes graves. Valora diferentes variables de las que se obtiene un puntaje y de acuerdo a su rango se determina la gravedad y la mortalidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis grave es una de las causas principales que condicionan incremento de la morbimortalidad en pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos por lo que el uso de medicamentos que interrumpen la progresión de la sepsis grave disminuirá la mortalidad en dichos pacientes. La pregunta es ¿ la proteína C activada reduce la mortalidad de paciente con sepsis grave, de cualquier causa, si se aplica en forma temprana?

JUSTIFICACIÓN

La sepsis condiciona una alta morbimortalidad en pacientes internado en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo, independientemente de la causa, genera un mayor tiempo de estancia tanto en la UCI como en el hospital y consecuentemente incrementando los gastos de forma importante. Por lo que la existencia de un medicamento que interrumpa la progresión de la sepsis grave hacia choque séptico y las consecuencias de éste último incluso hasta evolucionar a disfunción orgánica múltiple y muerte del paciente es fundamental para justificar estudios que nos permitan establecer con claridad el uso de proteína C activada la disminución fundamental de la morbimortalidad en pacientes con sepsis grave en etapas tempranas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- demostrar que el uso de proteína C activada modifica de forma favorable los parámetros hemodinámicos tomados por catéter de Swan-Ganz y el índice respiratorio en pacientes con sepsis grave
- Demostrar que, proteína C activada mejora el funcionamiento orgánico, evaluado mediante el número de días con agentes vasopresores, días en ventilador, días en terapia de reemplazo renal, días en la unidad de cuidados intensivos o días en el hospital

HIPÓTESIS

- La proteína C activada modifica de forma favorable los parámetros hemodinámicos, cuenta leucocitaria, plaquetaria y linfocitaria así como el índice respiratorio en los pacientes con sepsis grave
- La proteína c activada no modifica de forma favorable los parámetros hemodinámicos, cuenta leucocitaria, plaquetaria y linfocitaria así como el índice respiratorio en los pacientes con sepsis grave

DISEÑO

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico

MATERIAL Y MÉTODO

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad durante

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el periodo de enero a agosto del 2003 con diagnóstico de sepsis grave y en quienes se utilizó proteína C activada

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron un total de 5 pacientes, 3 del sexo femenino y 2 del sexo masculino

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ser pacientes adultos (mayor de 18 años de edad) con sepsis grave de inicio reciente (los criterios de diagnóstico se mencionan a continuación)

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD

La sepsis grave de inicio reciente (dentro de las últimas 24 horas) se define según los siguientes criterios (basados en una modificación de la definición desarrollada por el panel de Consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de cuidados críticos (Bone et al. 1992). Para un diagnóstico de sepsis grave, se deben cumplir los dos criterios siguientes.

- Sospecha de infección o la presencia demostrada de una infección. Los pacientes con sospecha de infección deben tener evidencias de la misma, como leucocitos en un fluido corporal normalmente estéril, perforación de vísceras, radiografía de tórax consistente con neumonía y asociada con la producción de esputo purulento, o un síndrome clínico asociado con una muy alta probabilidad de infección (por ejemplo, púrpura fulminans o colangitis ascendente)
- Presencia de una o más disfunciones orgánicas asociadas con sepsis. El comienzo de la primera disfunción orgánica asociada con la sepsis debe suceder dentro del periodo de 48 horas anteriores al inicio de la infusión del medicamento en estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a). Cardiovascular. Una presión arterial sistólica de $\leq 90\text{mmHg}$ o una presión arterial media de $\leq 70\text{mmHg}$ por cuando menos 1 hora, a pesar de una adecuada resucitación con fluidos, adecuado estado del volumen intravascular o la necesidad de vasopresores para mantener una PAS $\Rightarrow 90\text{mmHg}$ o una PAM $\Rightarrow 70\text{mmhg}$
- b). Renal: Producción media de orina de $< 0.5\text{ml/kg/h}$ durante 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con fluidos
- c). Respiratoria: Evidencia de disfunción pulmonar aguda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ (ajustada a la altura) y, si se mide, una presión pulmonar capilar en cuña de que no sugiera una sobrecarga del volumen central
- d). Hematológica: Conteo de plaquetas $< 80\ 000\text{mm}^3$ o una disminución del 50% en la cuenta de plaquetas con respecto al valor más alto registrado en los últimos 3 días
- e). Acidosis metabólica inexplicable: Definida por (1) $\text{pH} < 7.30$ o déficit de base $\Rightarrow 5.0\text{mEq/l}$ y (2) un nivel de lactato en plasma > 1.5 veces el límite superior normal del laboratorio que reporta. La medición del pH o del déficit de base y el nivel del lactato debe realizarse dentro de un intervalo clínicamente importante de modo que exista una relación causal entre los valores medidos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio los pacientes con sepsis grave que no recibieron proteína C activada por indicación del médico tratante

VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEPENDIENTES

- Presión capilar pulmonar
- Gasto cardíaco
- Índice cardíaco
- Índice de resistencias vasculares sistémicas
- Índice de Kirby
- Cuenta de leucocitos
- Cuenta de linfocitos
- Cuenta de plaquetas

CRITERIOS DE EFICACIA

- Presión capilar pulmonar
- Gasto cardíaco
- Índice cardíaco
- Índice de resistencias vasculares sistémicas
- Índice de Kirby
- Cuenta de leucocitos
- Cuenta de linfocitos
- Cuenta de plaquetas

DATOS DE SEGURIDAD

Análisis de eventos adversos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PARÁMETROS DE MEDICIÓN DE VARIABLES

- A todos los pacientes que se le inició proteína C activada se le había colocado previamente catéter de flotación pulmonar (Swan-Ganz) para la obtención de PVC, presión distólica-sistólica y media de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, índice de resistencias vasculares sistémicas, gasto cardíaco, por método de termodilución, e índice cardíaco
- Saturación de oxígeno mediante oxímetro de pulso de manera continua
- Gasometría arterial y venosa con determinación del índice de Kirby

-Dosis de fármacos vasopresores cuyos requerimientos fueron disminuyendo de acuerdo a evolución hemodinámica de los pacientes

-se obtuvieron determinaciones de leucocitos, linfocitos y plaquetas, así como tiempos de coagulación antes y durante la infusión de PCA

PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se obtuvo de los expedientes clínicos y en ningún momento se influyó en el tratamiento de los pacientes, el estudio fue retrospectivo. Los datos para el presente estudio se obtuvieron de los expedientes clínicos pues de forma rutinaria a los pacientes con sepsis grave se le realizan estudios de laboratorio, gasométricos y todos son monitorizados con catéter de flotación pulmonar, las valoraciones de APACHE 11 y SOFA se realizaron con los resultados de laboratorio y variables hemodinámicas obtenidas de las notas de evolución y estudios de laboratorio que se encuentran en el expediente. Se realizaron las mediciones mencionadas antes durante (24,48,72 y 96 horas) y después de la infusión de proteína C activada. En ninguno de los pacientes se observaron efectos adversos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- **Revisión bibliográfica** 3 meses
- **Elaboración de protocolo** 3 meses
- **Captación de información** 11 meses
- **Análisis de resultados** 1 mes
- **Elaboración de informe técnico final** 1 mes
- **Presentación de resultados** 1 mes

RECURSOS

-Humanos:

Investigador responsable: Dr. Raúl Carrillo Esper actividad asignada en el manejo del paciente crítico con sepsis grave y supervisión de la correcta recolección de los datos para el estudio

Investigador principal: Dr. Pedro Salmerón Nájera actividad asignada en el manejo del paciente con sepsis grave y registro de los datos a partir de los expedientes clínicos

-Materiales:

Expediente clínico

Proteína C activada: cada frasco contiene un equivalente de 5 mg o 20 mg de proteína C activada. Los frascos se reconstituyeron con 2.5 ml o 10 ml, respectivamente, de agua para inyección estéril para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 2mg/ml. La solución de proteína C activada reconstituida, se diluyó posteriormente en una bolsa de infusión

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

de cloruro de sodio al 0.9% estéril para inyección hasta una concentración final de proteína C activada de aproximadamente 100 a 200 microgramos/ml.

En el estudio de fase 3, PROWESS ⁽⁶⁹⁾, proteína C activada se administró a una dosificación de 24 microgramos/kg/h para una duración de infusión de 96 horas.

-Financieros:

Recursos del departamento de la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Los resultados serán expresados con la media +- desviación estándar. Se aplicará la prueba de análisis de varianza y el significado estadístico se definió como $P < 0.05$. Se realizó prueba de t con corrección de Bonferroni.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos están de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y conforme al artículo 17, sección III de investigación con riesgo mayor al mínimo.

Este estudio cubre los criterios especificados en la declaración de Helsinki.

Por ser un estudio retrospectivo y analítico no requerimos de consentimiento informado de los pacientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se incluyeron en el estudio 5 pacientes, 2 del sexo masculino y 3 del sexo femenino, el rango de edad fue de entre 29 y 80 años con un promedio de 54.5 años. La sepsis grave fue secundaria a peritonitis bacteriana secundaria en 4 casos y en uno secundaria a neumonía. Todos los pacientes presentaban una calificación de APACHE 11 mayor de 20 puntos y SOFA de 10. una vez iniciada la proteína C activada (PCA), a dosis de 24mcgs/kg/hr en todos los pacientes, se observó a partir de las primeras 24 horas una disminución progresiva de ambas puntuaciones así como una mayor tendencia a la estabilización hemodinámica manifestada por disminución progresiva en las dosis de aminas presoras e inotrópicos y valores normales de gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), resistencias vasculares sistémicas (RVS), así como normalización de los valores de leucocitos, linfocitos y plaquetas, al término de la infusión de proteína C activada. 96 horas después, todos los valores señalados prácticamente fueron normales y se logró la extubación y retiro del ventilador de los 5 pacientes.

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. se ha demostrado que la PCA disminuye hasta en el 85% por lo que en estudios realizados en todo el mundo han dejado establecido que infusión de 96 horas mejora la supervivencia de pacientes con sepsis grave hasta en 20%, el estudio más significativo es el PROWESS. Actualmente se está realizando otro estudio a nivel mundial, incluido nuestro país, donde involucra a pacientes con sepsis grave pero con puntuaciones de APACHE 11 por debajo de los valores establecidos en estudios previos, esto con el fin de aplicar la proteína c activada de forma más temprana y en pacientes en quienes se ha diagnosticado sepsis grave pero que no necesariamente tienen puntuaciones altas de APACHE 11 Y SOFA.

Es perfectamente sabido que la PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial, por su actividad antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los resultados de los estudios a nivel mundial donde se reporta la mejoría en los parámetros que nosotros medimos a las 24 horas de iniciarse la proteína C activada y a las 96 horas, que es el tiempo de duración de la infusión PCA, se logró el retiro completo de aminas y en muchos de los casos de extubación de los pacientes lo que refleja el control de la respuesta inflamatoria sistémica y del daño microvascular.

24 horas posteriores al inicio de la proteína C activada se observó mejoría en el gasto cardíaco, índice cardíaco, resistencias vasculares sistémicas, índice de Kirby ($P > 0.005$), en las horas posteriores la estabilidad de los pacientes se logró por completo.

Ninguno de los 5 pacientes estudiados falleció y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos se acortó comparativamente con otros pacientes tratados con anterioridad y en quienes no se usó proteína C activada cuyo tiempo de estancia fue en promedio 50% más de días.

PACIENTE No 1

	BASAL	PROT. C	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	7	26	24	11
SOFA	4	13	11	6
IK	278.5	49.5	121.7	274
Leucocitos	9 500	14 900	17 000	10 400
Linfocitos	1 700	400	900	1 400
Plaquetas	203 000	98 000	127 000	151,000
Gasto Cardíaco	-	4.9	7.5	5.6
Índice Cardíaco	-	2.7	4.2	3.1
Resistencias Vasculares Sistémicas	-	603	426	913

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE No2

	BASAL	PROT. C	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	6	17	12	6
SOFA	6	6	6	3
IK	300	147	300	300
Leucocitos	5 600	5 600	12 000	11 400
Linfocitos	700	700	300	500
Plaquetas	118 000	118 000	76 000	97,000
Gasto Cardiaco	-	8	3	6
Resistencias Vasculares Sistémicas	533	452	790	1100
Indice Cardiaco	-	4.3	2.1	4.1
Resistencias Vasculares Sistémicas	-	621	1046	1100

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

	BASAL	PROT. C	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	23	23	14	11
SOFA	8	8	8	6
IK	50	50	300	300
Leucocitos	22 000	20 000	16 000	10 000
Linfocitos	800	500	800	1 200
Plaquetas	198 000	110 000	60 000	120,000
Gasto Cardiaco	-	6	9	6
Indice Cardiaco	-	3.5	5.4	3.5
Resistencias Vasculares Sistémicas	-	400	625	1200

PACIENTE No 3

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE No 4

	BASAL	PROT. C	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	29	29	18	10
SOFA	12	12	10	6
IK	107	107	283	305
Leucocitos	5 200	14 000	14 200	9 300
Linfocitos	500	500	700	500
Plaquetas	81 000	193 000	192- 000	85.000
Gasto Cardiaco	12.2	12.2	7	5.5
Indice Cardiaco	6.4	6.4	3.5	2.8
Resistencias Vasculares Sistémicas	458	380	834	900

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

	BASAL	PROT. C	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	23	23	17	11
SOFA	11	11	9	4
IK	160	156	290	310
Leucocitos	32 000	26 500	19 500	12 600
Linfocitos	700	800	800	800
Plaquetas	281 000	236 000	226 000	222 000
Gasto Cardiaco	5	6	5	7
Indice Cardiaco	3	3.3	3.2	4.8
Resistencias Vasculares Sistémicas	533	452	790	1100

PACIENTE No 5

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Valores promedio de los 5 pacientes y evolución con uso de proteína c activada

	BASAL	PROT. C 24hs	48 HRS. POST.	96 HRS POST.
APACHE II	15.6	23.6	17	9.8
SOFA	8.2	10	8.8	5
IK	179	101.9	258.9	297.8
Leucocitos	14860	9400	15740	10 740
Linfocitos	880	580	700	880
Plaquetas	176 200	151 000	136 200	135 000
Gasto Cardíaco	4	7.4	6.3	6.0
Índice Cardíaco	2.5	4.0	3.6	3.6
Resistencias Vasculares Sistémicas	380	491.2	744.2	1225.2

Valores determinados y calculados al ingreso, al inicio de drotrecogin alfa (proteína C activada), durante la infusión y al término.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

La sepsis grave es una entidad frecuente y una de las más importantes causas de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos, en nuestro país no existe una legislación actual para incluir como causa de muerte a la sepsis y la disfunción orgánica múltiple, es por esto que las estadísticas respecto de esta importante patología no existen en nuestro país. Sin embargo la literatura mundial es numerosa y los resultados de nuestro estudio, a pesar de ser una muestra pequeña, concuerdan con los resultados reportados. Se ha establecido con claridad que mientras se inicie de forma más temprana la infusión de proteína C activada los resultados son mejores y esto se explica por la fisiopatología de la sepsis y el daño microvascular presentado por el grave imbalance de los mediadores antiinflamatorios-proinflamatorios. En nuestro estudio no observamos ninguna complicación, el sangrado es el más frecuente, sin embargo y pese a que 4 de los 5 pacientes fueron sometidos a cirugía abdominal ninguno presentó sangrado de la herida quirúrgica. El porcentaje reportado en la literatura mundial de grandes estudios con proteína C activada de complicaciones hemorrágicas es muy bajo. A nivel nacional existen ya algunas publicaciones, que al igual que nuestro estudio, son basadas en muestras pequeñas de pacientes. La dosis usada de proteína C activada es la dosis estándar establecida en los grandes estudios mundiales y aprobada por la FDA en los Estados Unidos y en nuestro país por la Secretaría de Salud. Actualmente se está llevando a cabo a nivel mundial el segundo estudio con proteína C activada pero ahora en paciente con puntajes de APACHE II más bajos, es decir aún en etapas más tempranas de la sepsis, este hospital es uno de los propuestos para realizar este protocolo que sin duda reafirmará la importancia de la utilización temprana de la proteína C activada en pacientes con sepsis grave. Por lo pronto nuestro estudio es uno de los primeros realizados a nivel nacional y con un porcentaje de éxito muy alto. Este estudio es descriptivo, es decir que los propios pacientes fueron su control, la importancia radica en observar las variables hemodinámicas, respiratorias y de la biometría hemática antes de iniciar la infusión de proteína C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

activada y la progresiva recuperación de dichas variables hasta el final de la infusión. El resto del apoyo que estos pacientes requieren continúa siendo de vital importancia y la proteína C activada representa un instrumento más, de los más importantes en los últimos años, para la sobrevida de los pacientes con sepsis grave.

CONCLUSIONES

- 1.- La sepsis grave ocupa un lugar importante dentro de las causas de mortalidad en México y el mundo
- 2.- El pronóstico y la sobrevida de los pacientes con sepsis grave depende del tratamiento temprano
- 3.-La proteína C activada a dosis de 24mcgs/kg/hr en infusión continua de 96 horas mejora en un 20% la sobrevida de los pacientes con sepsis grave
- 4.-La mejoría clínica de los pacientes con sepsis grave es evidente en las primeras 24 horas de inicio de la infusión de proteína C activada, monitorizada por las escalas de SOFA y APACHE II
- 5.-Las complicaciones con el uso de proteína C activada son menores al 2%, siendo la principal el sangrado
- 6.-Actualmente se está llevando a cabo un estudio experimental, doble ciego, a nivel mundial con proteína C activada en pacientes con sepsis grave en etapas más tempranas que las reportadas actualmente
- 7.-Actualmente la proteína C activada representa un instrumento muy importante para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave y disfunción orgánica múltiple

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16:179-92
- 2.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55
- 3.- Derek CA, Walter TL, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310
- 4.- Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;278:234-40
- 5.- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43
- 6.- Brandtzaeg P, Kerrulf P, Gaustad P, et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989;159:195-204
- 7.- Deitch EA, Goodman ER. Prevention of multiple organ failure. *Surg Clin N Am* 1999;79:1471-88

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.- Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:463-78

9.- Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-52

10.- Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:452-3

11.- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23

12.- Murphy K, Haudek SB, Thompson M, Giroir BP. Molecular biology of septic shock. *New Horiz* 1998;6:181-93

13.- Heumann D, Glauser MP, Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock. *Curr Opin Microbiol* 1998;149-55

14.- van der Poll T, Levi M, Hack CE, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994;179:1253-9

15.- Pajkrt D, van der Poll T, Levi M. et al. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 1997;89:2701-5

16.- Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 (suppl):3-9

17.- Nustrom PO (1998) The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 41 (Suppl A):1-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 18.- Vincent JL (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... Crit Care Med 25:372-374
- 19.- Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 25:607-613
- 20.- van der Poll T, van Deventer JH: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:413-426
- 21.- Dinarello CA: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. Chest 1997;112:321S-329S
- 22.- Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996;24:1125-1129
- 23.- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998;91:3527-3561
- 24.- Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S: Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. Crit Care Med 2000;28:451-457
- 25.- Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumble B, Piper S: Changes of the hemostatic network in critically ill patients: is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? Crit Care Med 2000;28:445-450
- 26.- C.Erik H, Sacha Z: The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation Crit Care Med 2001, 29: S21-7

- 27.- Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, et al: Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000;28:1854-1860
- 28.- Bombeli T, Mueller M, Haerberli A: Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408-423
- 29.- Young JS, Headrick JP, Berne RM: Endothelial-dependent and -independent responses in the thoracic aorta during endotoxic shock. *Circ Shock* 1991;35:25-30
- 30.- Reidy MA, Bowyer DE: Scanning electron microscopy: Morphology of aortic endothelium following injury by endotoxin and during subsequent repair. *Atherosclerosis* 1997;26:319-328
- 31.- Mantovani A, Bussolino F, Introna M: Cytokine regulation of endothelial cell function: From molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997;18:231-240
- 32.-Wang P, Wood TJ, Zhou M, et al: Inhibition of the biological activity of tumor necrosis factor maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic sepsis. *J Trauma* 1996;40:694-701
- 33.- Sugano M, Tsuchida K, Makino N: High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:872-876
- 34.- De Jonge E, Levi M, Van der Poll T: Coagulation abnormalities in sepsis: Relation with inflammatory responses. *Curr Op Crit Care* 2000;6:317-322

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 35.- Lopez-Aguirre Y, Paramo JA: Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res* 1999;94:95-101
- 36.- Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al: Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95:930-935
- 37.- van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, et al: Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520-2526
- 38.- Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, et al: Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem* 1988;263:5797-5803
- 39.- Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al: Plasminogen activator inhibitor 1: A new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989;61:459-462
- 40.- Kidokoro A, Iba T, Fukuraga M, et al: Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996;5:223-228
- 41.- Stefanec T: Endothelial apoptosis: Could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 2000;117:841-854
- 42.- Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, et al: A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 2000;28:3672-3678
- 43.- Sessler C, Windsor A, Schwartz M: Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1420-1427

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

44.- Xu H, Gonzalo JA, St Pierre Y, et al: Leucocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:95-109

45.- Hack CE: Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:S25-S30

46.- Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM: Endothelial cell interactions with granulocytes: Tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-100

47.- Kyriakides C, Austen WG Jr, Wang Y, et al: Neutrophil mediated remote organ injury after lower torso ischemia and reperfusion is selectin and complement dependent. *J Trauma* 2000;48:32-38

48.- Lauw FN, Simpson AJU, Hack CE, et al: Soluble granzymes are released during human endotoxemia and in patients with severe infection due to gram-negative bacteria. *J Infect Dis* 2000;182:206-213

49.- Spaeny-Dekking EH, Hanna WL, Wolbink AM, et al: Extracellular granzymes A and B in humans: Detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo. *J Immunol* 1998; 160:3610-3616

50.- Tihomir Stefanec MD: Endothelial Apoptosis. *Chest* 2000;117:841-54

51.- Kyriakides C, Woodcock SA, Wang Y, et al: Soluble P-selectin moderated complement-dependent reperfusion injury of ischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 2000;279:C520-C528

52.- Kyriakides C, Austen W Jr, et al: Skeletal muscle reperfusion injury is mediated by neutrophils and the

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

complement membrane attack complex. Am J Physiol 1999;277:C1263-C1268

53.- Seekamp A, Till GO, Mulligan MS, et al: Role of selectins in local and emote tissue injury following ischemia and reperfusion. Am J Pathol 1994;144:592-598

54.- Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, et al: Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. J Infect Dis 1998; 177:81-87

55.- Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma RJ, et al: Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. Am J Med 1989;86:20-26

56.- Hack Ce, Wolbink GJ, Schalkwijk Ct, et al: A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. Immunol Today 1997;18:111-115

57.- Lagrand WK, Visser Ca, Hermens WT, et al: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an ephphenomenon? Circulstion 1999; 100:96-102

58.- Corrigan JJ, Ray WL, May N: Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. N Eng J med 1968; 279:851-856

59.- Gordon RB, Vincent JL, Laterre PF: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Eng J med 2001; 10: 699-709

59.- Vervloet MC, 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.- McGilvray ID, Rotstein OD: Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. World J Surg 1998;22:179-186

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

61.- Levi M, van der Poll T, ten Cate H, et al: The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. Eur J Clin Invest 1997;27-3-9

62.- Jean-Louis Vincent: Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. Crit Care 2001;5:S1-S5

63.- Grinnell WB, Joyce D: Recombinant human activated protein C: A system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:S53-S61

64.- Esmon TC: The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. Crit Care 2001;5:S5-S12

65.- Faust NS, Heyderman SR, Levin M: Coagulation in severe sepsis: A central role for thrombomodulin and activated protein C. Crit Care Med 2001;29:S62-S68

66.- Yan SB, Dhainaut JF: Activated protein C versus protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:S69-S74

67.- Gordon B, Artigas A, Dellinger P, Esmon C, et al: Clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: The role of activated protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:S75-77

68.- Fisher JC, Yan BS: Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. Crit Care Med 2000;28:S49-S56

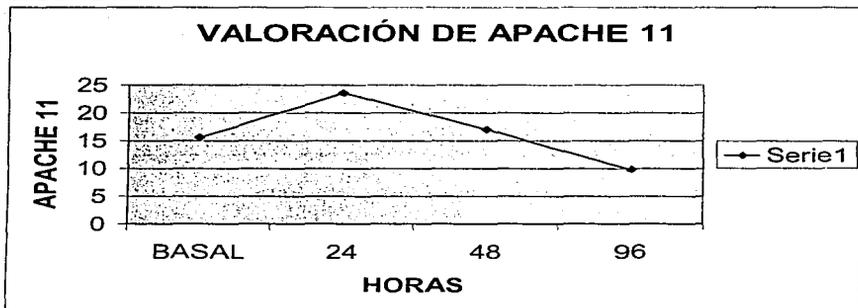
69.- Kanji S, Devlin WJ, Piekos AK, Racine E: Recombinant Human Activated Protein C, Drotrecogin Alfa (activated): A novel Therapy for Severe Sepsis. Pharmacotherapy 2001;21:1389-1402

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**GRÁFICAS
Y
ANEXOS**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

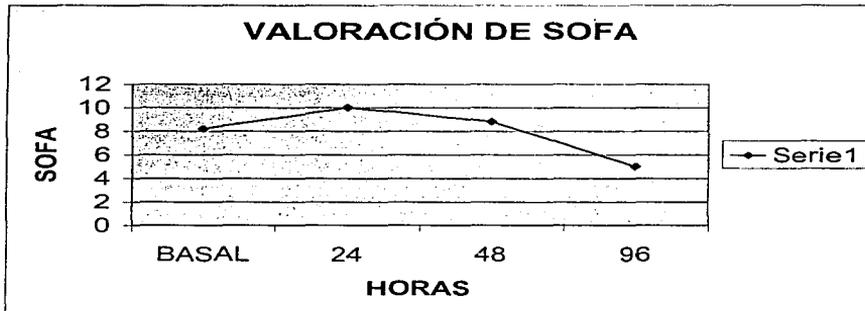
GRÁFICA I



MODIFICACIÓN DEL PUNTAJE DE APACHE 11 EN LOS PACIENTES POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

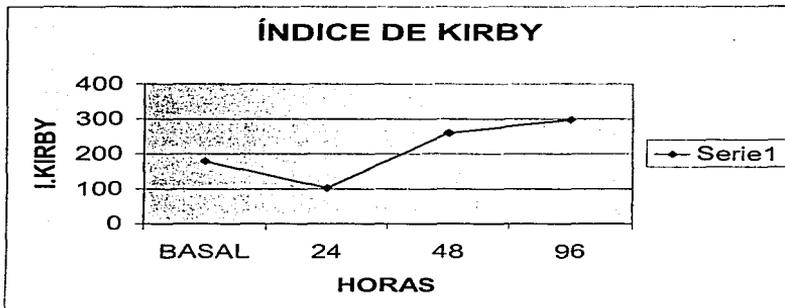
GRÁFICA 2



MODIFICACIÓN DEL PUNTAJE DE SOFA CON APLICACIÓN DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

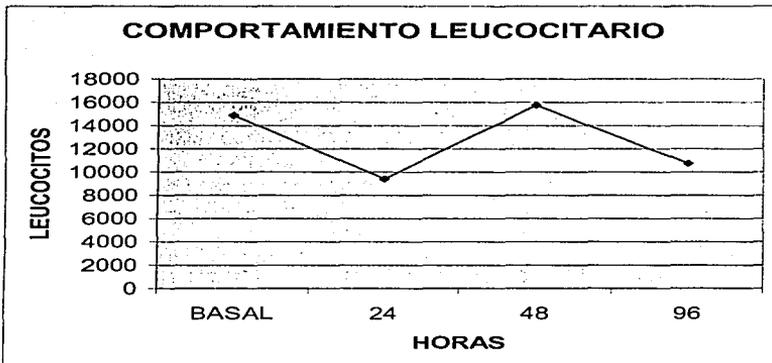
GRÁFICA 3



MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE KIRBY POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

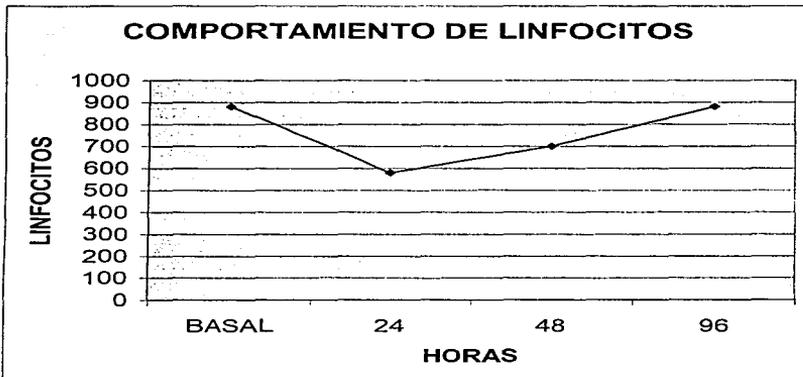
GRÁFICA 4



MODIFICACIÓN DEL NÚMERO DE LEUCOCITOS POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

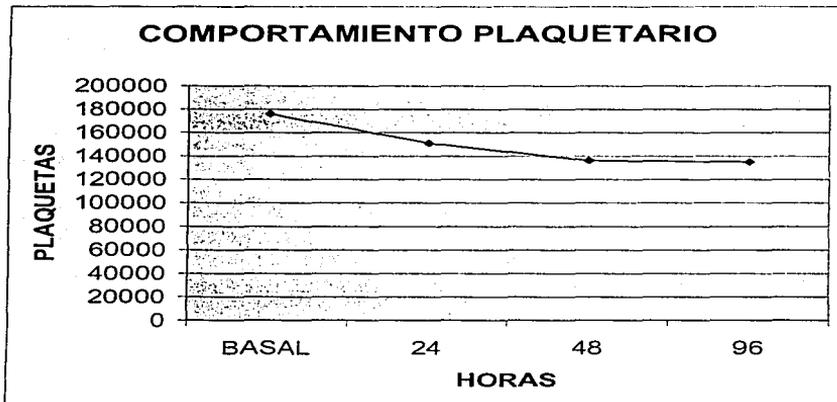
GRÁFICA 5



MODIFICACIÓN DEL NÚMERO DE LÍNFOCITOS POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

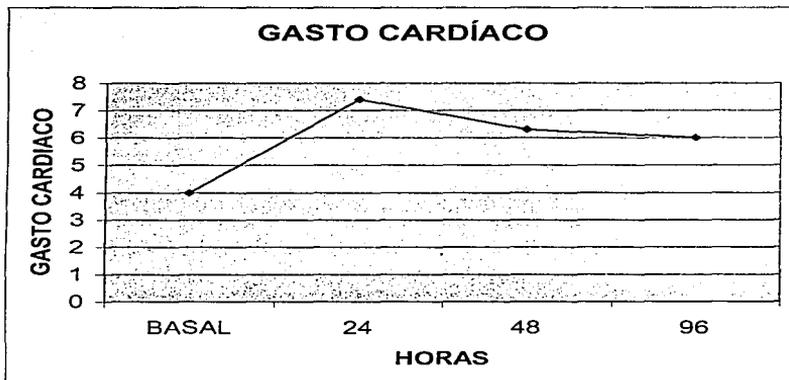
GRÁFICA 6



MODIFICACIÓN DEL NÚMERO DE PLAQUETAS POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

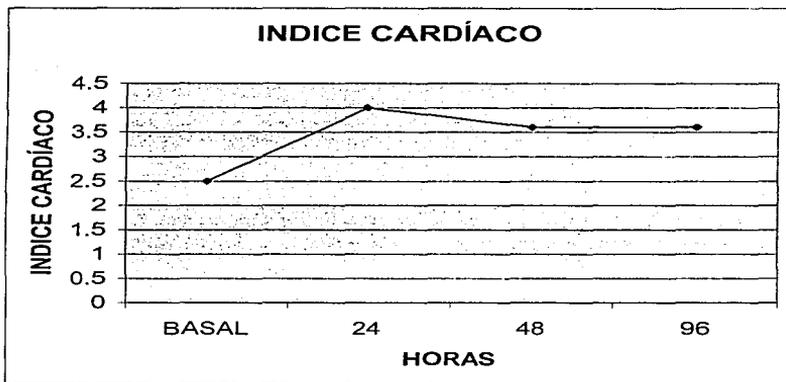
GRÁFICA 7



MODIFICACIÓN DEL GASTO CARDÍACO POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

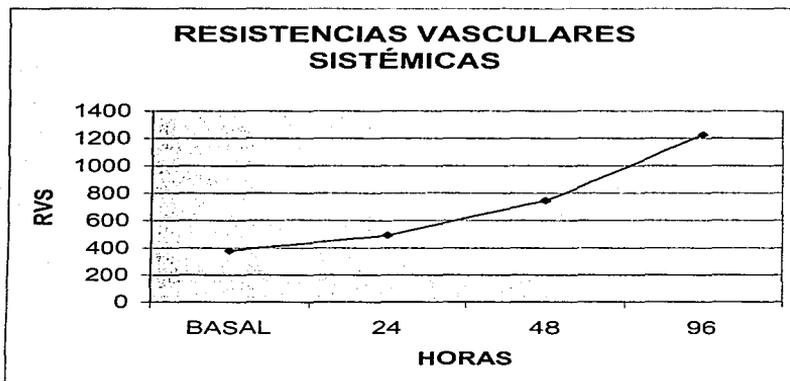
GRÁFICA 8



MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE CARDÍACO POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 9



MODIFICACIÓN DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS POSTERIOR AL USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EVALUACIÓN FISIOLÓGICA AGUDA (APACHE II)

A. APS

VARIABLES	RANGO ELEVADO				NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	>=41	39-40.9		38.5-38.9	36-39.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Presión arterial media (mm Hg)	>=160	130-159	110-129		70-109		50-69		<=49
Frecuencia cardiaca (lpm)	>180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	<=39
Frecuencia respiratoria (rpm)	>=50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<=5
Oxigenación (Valorar A ó B)									
A.-Si Fi O2 >=0.5, DA-aO2,	>500	350-499	200-349		<200				
B.-Si Fi O2 <0.5, paO2 (mm Hg)					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>=7.70	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<=110
Kaliemia (mEq/l)	>=7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	>=3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	>=60		50-59.0	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (/mm3 x 1000)	>=40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GCS (15 - puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO3 venoso	>=52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

A: APS total = Suma de las doce variables individuales

B.-Puntuación por edad

Años	Puntos
=<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>=75	6

C.-Puntuación por enfermedad crónica

Si Hª de insuficiencia orgánica sistémica o está

inmunocomprometido:

a) postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5

b) cirugía electiva: 2.

Definiciones: evidencia de insuficiencia orgánica o

inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios:

Hígado: Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.

Cardiovascular: Clase IV de la NYHA

Respiratorio: restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2aria, HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria

Renal: Hemodializados

Inmunocomprometidos: que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad, suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...)

APACHE II TOTAL = A + B +C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	< 400	< 300	< 200	<100
Coagulation Platelets X10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver Bilirubin mg/dl (μmol/L)	1.2 – 1.9 ----- with respiratory	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12
Cardiovascular Hypotension	MAP < 70	Dopamine ≤ 5 or Dobutamine (any dose)*	Dopamine > 5 or Epinefrine ≤ 0.1 or Norepinefrine ≤ 0.1 -----SOFA	Dopamine > 15 or Epinefrine ≥ 0.1 or Norepinefrine ≥ 0.1
Central Nervous System Glasgow coma score	13 – 14	10 – 12	6 – 9 < 400	< 6
Renal Creatinine mg/dl (μmol/L) or urine ouput	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299) < 300	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

TRIC CON
FALLA DE ORIGEN