


11224

Alfonso
REVISADO
CON
NOTA: Verónica Navarro Romero
FECHA: 23 sep 2004
FIRMA: 

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA**

T E S I S

**PROTEÍNA C ACTIVADA EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON
SEPSIS GRAVE TERAPIA INTENSIVA MÉDICA SUR**

**DRA. VERÓNICA NAVARRO ROMERO
RESIDENTE DEL SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO Y TERAPIA
INTENSIVA.**

**DR. MIGUEL REMOLINA SCHLIG. ASESOR DE TESIS.
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DE FUNDACIÓN
CLÍNICA MÉDICA SUR.**

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



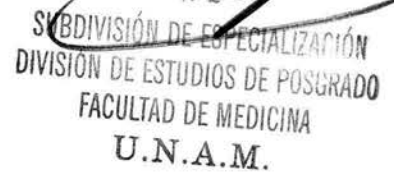
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. LUIS GUEVARA GONZALEZ
DIRECTOR ACADEMICO DE FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA
SUR

DR. JAVIER LIZARDI CERVERA
SUBDIRECTOR ACADEMICO FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA
SUR



DR. GUILLERMO CASTORENA ARELLANO
TITULAR DEL CURSO ENFERMO EN ESTADO CRITICO
FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA SUR

DR. MIGUEL REMOLINA SCHLIG
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA
FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA SUR

TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A mis Profesores. Por el apoyo y tiempo dedicado a la enseñanza y a mi formación académica.

A mi Mamá: Por el gran amor demostrado, por tu apoyo, comprensión y palabras de aliento en mis momentos de angustia y tristeza, por la fortaleza la que has sabido llevar en todas las adversidades y es símbolo de tu grandeza y por todo el tiempo a mi lado.

A mi Papá: Por el gran amor que me has brindado, porque sembraste en mi cosas importantes de la vida: fuerza, valor y coraje para alcanzar todas mis metas y e visto en ti el ejemplo de superación.

A mi Esposo: A ti Alejandro: por que con nada pago el gran apoyo requerido para lograr cada una de nuestras grandes metas, por todo el amor y comprensión durante los años a tu lado y por que Te Amo.

A mis Hijos: José Eduardo, Gerardo y Victor Alejandro porque tienen un lugar tan importante en mi vida, por ser mis momentos de alegría y tristeza y porque son ustedes los que me impulsan a seguir siempre adelante y han sabido perdonar los días que sacrifico y no estoy a su lado, y sin embargo veo en ustedes mi felicidad. Nunca olviden que uno es tan grande como quiere ser.

A mis Hermanas: Elizabeth, Alejandra y Norma Angelica porque cada una de ellas en su momento me han dado el apoyo que he requiero para lograr mis metas.

A mis sobrinos: Jovany, Paola, Mitziu, Samantha y Bryan por los momentos de felicidad, por la confianza que me tienen y porque espero que sea un ejemplo para que ustedes cumplan sus metas.

INDICE

	PAGINA
➤ PÁGINA PRINCIPAL	1
➤ HOJA DE FIRMAS	2
➤ AGRADECIMIENTOS	3
➤ ÍNDICE	4
➤ ANTECEDENTES	5-15
➤ JUSTIFICACIÓN	16
➤ MATERIAL Y MÉTODOS	17
➤ CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE SEPSIS	18-19
➤ VARIABLES	20
➤ CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN	21
➤ RECURSOS	22
➤ RESULTADOS	23-24
➤ CONCLUSIONES	25
➤ BIBLIOGRAFÍA	26-34
➤ TABLAS Y GRAFICA	35-39

ANTECEDENTES

La respuesta inflamatoria sistémica es secundaria a infección y 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 miles de millones de dólares. ^(1,2,3,4)

La sepsis es una 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

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

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

Durante la activación de las células endoteliales se induce la formación de micropartículas de fosfolípidos. Estas micropartículas 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 micropartículas 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, transmigración, 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. (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 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 - reperfusión 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. ^(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. ⁽⁶²⁾

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 P roteina C

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/l). 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: ^(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 fibrinolisis 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:

1) 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.

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

3) Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión. Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina E sobre la superficie endotelial.

4) 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 fibrinolisis. 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 (Drotrecogin alfa) 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 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 nefrestomía). 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 inicial de APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) 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.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis condiciona una alta morbimortalidad en pacientes internados 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 (Drotrecogin Alfa) así como disminución de la morbimortalidad en pacientes con sepsis grave en etapas tempranas.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio es un reporte de serie de casos de pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva de Fundación Clínica Medica Sur.

1. Revisión del expediente clínico, nueve pacientes adultos que ingresaron a la UTI durante el periodo de Diciembre de 2002 a Agosto del 2004 con diagnóstico de sepsis grave y en quienes se utilizaron 10 tratamientos.
2. Recolección de datos laboratoriales
3. Comparar APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) al llegar el paciente a UTI con el APACHE II al inicio de la Proteína C Activada (Drotrecogin Alfa Activada.)

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

La sepsis grave de inicio reciente 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, 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 .

Presencia de una o más disfunciones orgánicas asociadas con sepsis.

- a) Cardiovascular. Una presión arterial sistólica de ≤ 90 mmHg o una presión arterial media de ≤ 70 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 ≥ 90 mmHg o una PAM ≥ 70 mmhg
- b) Renal: uresis de < 0.5 ml/kg/h durante 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con líquidos.
- c) Respiratoria: Evidencia de disfunción pulmonar aguda índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 , PEEP mayor de 10 mmHg en pacientes con ventilación mecánica.

- 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, leucocitos

- e) Acidosis metabólica: Definida por: 1) $\text{pH} < 7.0$, déficit de base $\geq 5.0\text{mEq/l}$ 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.

VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Peso

DEPENDIENTES

1. I. Kirby (PaO₂/FiO₂)
2. Cuenta de leucocitos
3. Cuenta de plaquetas
4. Nivel de azoados
5. Niveles de PFHs
6. TP y TTP

PARÁMETROS DE MEDICIÓN DE VARIABLES

-Saturación de oxígeno mediante oxímetro de pulso de manera continua.

-Gasometría arterial con determinación del índice de Kirby y gasometría venosa.

- Resultados de laboratorio de Pruebas de función hepática, química sanguínea, tiempo de tromboplastina y protrombina.

-Fármacos vasopresores y su modificación durante el tratamiento con PCA.

- Se obtuvieron determinaciones de leucocitos, plaquetas, así como tiempos de coagulación antes y durante la infusión de PCA (Drotecogin Alfa Activado).

PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se obtuvo de los expedientes clínicos, el estudio fue retrolectivo y descriptivo. Tomando unicamente pacientes con sepsis grave que recibieron Drotrecogin Alfa Activado analizando estudios de laboratorio, gasométricos y las valoraciones de APACHE II, con variables hemodinámicas obtenidas de las notas de evolución y estudios de laboratorio que se encuentran en el expediente. Tomando tales datos antes, durante (24,48, 72 y 96 horas) y después de la infusión de proteína C activada.

RECURSOS

-Humanos:

Investigador responsable: Dr. Miguel Remolina Schlig 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: Dra. Verónica Navarro Romero 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 de cloruro de sodio al 0.9% estéril para inyección.

En el estudio de fase 3, PROWESS ⁽⁶⁹⁾, la dosis recomendada de proteína C activada fue de 24 microgramos/kg/h para una duración de infusión de 96 horas.

-Financieros:

Recursos del paciente ingresado a la Unidad de Cuidados intensivos de Fundación Clínica Médica Sur y con diagnóstico de sepsis.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio Nueve pacientes, 4 del sexo masculino y 5 del sexo femenino, la edad promedio fue de 61 ± 14 años. De estos pacientes solo contamos con información completa en ocho y uno solo por registro en la unidad ya que no se encontró expediente clínico. Mencionamos que fueron 10 tratamientos ya que uno de los pacientes recibió el tratamiento en dos ocasiones con diferencia de 6 días.

Ocho de los enfermos presentaron sepsis de origen abdominal secundaria a diferentes tipos de cirugía descritos en la tabla 1. En un paciente la sepsis grave fue secundaria a meningitis.

Todos los enfermos presentaban una calificación de APACHE II al ingreso a la terapia promedio de 22.11 ± 7.79 y una calificación APACHE II al inicio de la proteína C activada (PCA) de 22.78 ± 7.41 . Cinco de los enfermos presentaban 5 fallas orgánicas al inicio del tratamiento, Dos pacientes presentaron 4 fallas y dos pacientes con 3 fallas.

Los gérmenes aislados tanto en cultivos como tinción de Gram fueron los siguientes:

En secreción bronquial: *Pseudomonas aeruginosa* en 3 pacientes, *Candida albicans* 1 paciente. Hemocultivos: *Streptococcus pneumoniae* 1 paciente, *Escherichia coli* 1 paciente, *Klebsiella sp* 2 pacientes, *Citrobacter sp* 1 paciente, *Candida albicans* 2 pacientes, *Staphylococcus epidermidis* 1 paciente, *Pseudomonas aeruginosa* 1 paciente. Líquido peritoneal: *Pseudomonas aeruginosa* 1 paciente. Líquido cefalorraquídeo: *Streptococcus Pneumoni* 1 paciente.

La proteína C activada se administró en todos los pacientes a dosis de 24 mcg/kg/hr, sin embargo un paciente completó el tratamiento en otra institución recuperando todas las fallas orgánicas.

La falla pulmonar se presentó en 8 pacientes, la falla hemodinámica (coagulopatía y trombocitopenia grave) en 9, la falla renal en 7, la falla hepática en 8. (tabla 2)

Dos de nuestros pacientes fueron trasladados a otra institución, uno de estos pacientes sabemos que sobrevivió y el otro falleció días después de su llegada a la otra unidad por falla hepática secundaria a necrosis hepática.

De los 7 pacientes que continuaron en nuestro hospital y que concluyeron el tratamiento, dos murieron, uno secundario a edema cerebral importante por el proceso de meningitis, que al final le condicionó muerte cerebral. Cabe mencionar que este paciente únicamente recuperó la falla hematológica a las 24 horas y los familiares decidieron suspender apoyo al tener el diagnóstico de muerte cerebral corroborado por dos electroencefalogramas al cuarto día de estancia en la UTI. El otro paciente falleció por hemorragia cerebral a las 48 hr de inicio de la infusión de proteína C activada, con falla hematológica con menos de 20 000 paquetas. El sangrado se atribuyó a la suma de ambos factores; sin embargo la enferma se recuperó de la falla hemodinámica a las 24 horas, a las 48 horas aproximadamente corrigió la falla renal y la falla pulmonar, sin embargo se decidió en conjunto con los familiares suspender el apoyo vital al corroborarse la muerte cerebral con cuadro clínico más dos EEG.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los resultados reportados a nivel mundial, donde se menciona la mejoría en las fallas orgánicas desde las primeras 24 horas de infusión de 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 algunos de los casos retiro de la ventilación mecánica lo que muy probablemente refleja el control de la respuesta inflamatoria sistémica y del daño microvascular.

En nuestro grupo de pacientes se observó una disminución progresiva de la puntuación de APACHE II a las 24 hr de inicio de la infusión, así como una mayor tendencia a la estabilización hemodinámica manifestada por disminución progresiva en las dosis de aminas presoras e inotrópicos, corrección de fallas orgánicas (tabla 3), en algunos casos desde las primeras 24 horas, así como normalización de los valores de leucocitos y plaquetas.

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
- 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

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, Zakynthinos 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, Haeberli 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

- 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

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

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

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

TABLAS Y GRAFICA

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 (/mm ³ 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

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	
<p>Si Hª de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:</p> <p>a) postoperados. urgentes o no quirúrgicos: 5</p> <p>b) cirugía electiva: 2.</p> <p>Definiciones: evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios:</p> <p>Hígado: Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.</p> <p>Cardiovascular: Clase IV de la NYHA</p>	<p>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</p> <p>Renal: Hemodializados</p> <p>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...)</p>

APACHE II TOTAL = A + B + C.

Tabla 1. Motivo de Ingreso a UTI y origen de la Sepsis

Origen	N	%
Whipple y Sepsis. Abdominal	3	30
Citorreducción y sepsis abdominal	2	20
Pancreatitis y sepsis abdominal	2	20
Apendicitis abscedada	1	10
Perforación colonica por divertículos	1	10
Meningitis	1	10

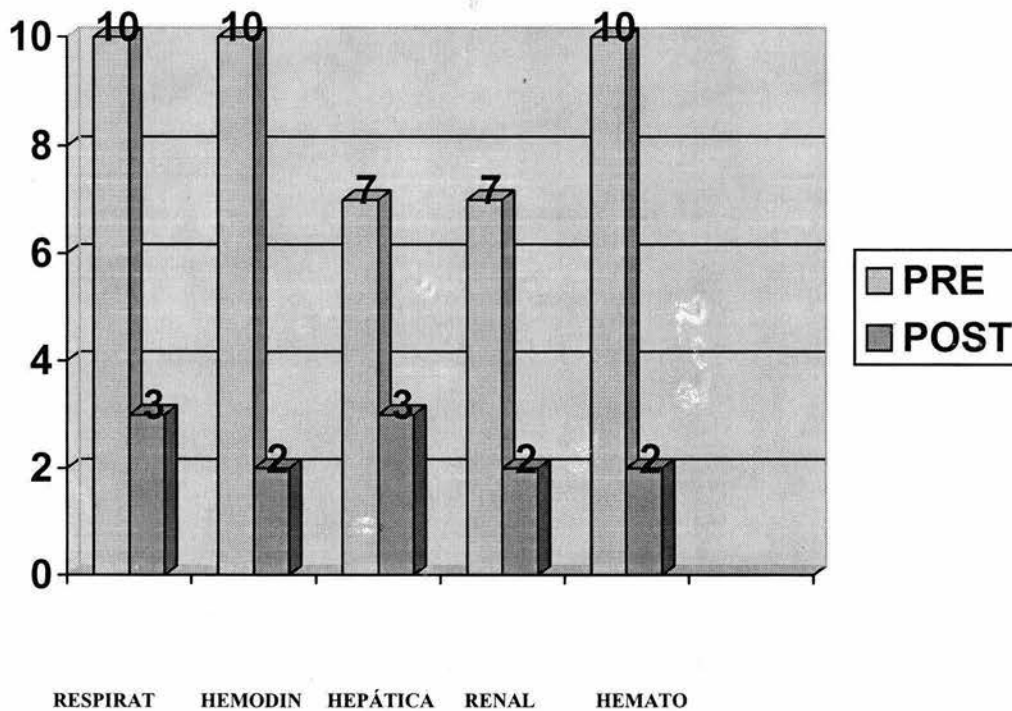
Tabla 2. Fallas orgánicas al inicio de PCA

Falla	N
Respiratoria	10
Hemodinámica	10
Hepática	7
Renal	7
Hematológica	10

Tabla 3. Fallas orgánicas al término de PCA

Falla	N
Respiratoria	3
Hemodinámica	2
Hepática	3
Renal	2
Hematológica	2

FALLAS ORGÁNICAS PRE Y POST PCA



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA