



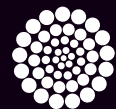
150Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

COLECCIÓN DE ANIVERSARIO

SEPSIS
DE LAS BASES MOLECULARES
A LA CAMPAÑA PARA INCREMENTAR
LA SUPERVIVENCIA
DOCUMENTO DE POSTURA

Raúl Carrillo Esper
Carlos Alberto Peña Pérez
Jesús Ojino Sosa García



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



150Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

SEPSIS

DE LAS BASES MOLECULARES A LA CAMPAÑA
PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA
DOCUMENTO DE POSTURA



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Mesa Directiva
de la Academia Nacional de Medicina
2013-2014

Presidente

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Vicepresidente

Dr. Enrique Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Tesorero

Dr. Germán Fajardo Dolci

Secretaria Adjunta

Dra. Elsa Josefina Sarti Gutiérrez

Comité Organizador de las Actividades Conmemorativas
del CL Aniversario de la Fundación
de la Academia Nacional de Medicina de México

Presidente

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Coordinador General

Dr. Carlos E. Varela Rueda

Coordinador del Subcomité de Actividades Científicas

Dr. Raúl Carrillo Esper

Coordinador del Subcomité de Actividades Editoriales

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Coordinador del Subcomité de Actividades Culturales

Dr. Emilio García Procel[†]

Dr. Julio Sotelo Morales

Coordinador del Subcomité de Actividades Sociales

Dr. Germán Fajardo Dolci



150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

SEPSIS

DE LAS BASES MOLECULARES A LA CAMPAÑA
PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA
DOCUMENTO DE POSTURA

Editores:

Raúl Carrillo Esper
Carlos Alberto Peña Pérez
Jesús Ojino Sosa García



DERECHOS RESERVADOS © 2015, por:
Academia Nacional de Medicina (ANM)

Editado, impreso y publicado, con autorización de la Academia Nacional de Medicina, por



Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguiar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, México, D.F.
Tel. (5255) 5520 2073
Fax (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

SEPSIS. De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia, primera edición

Colección: Documentos de Postura

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación inventado o por inventarse, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del titular de los derechos de autor.

ISBN 978-607-443-522-1

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El(los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en: info@cempro.org.mx

Créditos de producción

Alejandro Bravo Valdez
Cuidado de la edición

LDG Edgar Romero Escobar
Diseño de portada

LDG. Marcela Solís Mendoza
Diseño y diagramación de interiores

J. Felipe Cruz Pérez
Control de calidad

Impreso en México

Printed in Mexico

Editores

Dr. Raúl Carrillo Esper

Academia Mexicana de Cirugía
Academia Nacional de Medicina
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur
[1, 13, 19, 25, 31]

Dr. Carlos Alberto Peña Pérez

Medicina Interna. Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Secretaría de Marina/Armada de México
Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur
[5, 6]

Dr. Jesús Ojino Sosa García

Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo
en Estado Crítico, Hospital Médica Sur
Coordinador de Guías de Práctica Clínica. Centro Nacional
de Excelencia Tecnológica en Salud (Cenetec-Salud)
[13, 23]

[Los números entre corchetes refieren los capítulos de los autores, escritos por ellos mismos o en coautoría.]

V

Colaboradores

Dra. Isabel Acevedo Medina

Anestesióloga
Hospital General de Zona No. 47 Vicente Guerrero, IMSS
[22]

Dra. Inmaculada Alía

Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III. España
[18]

Dr. Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo

Residente de Cuarto año de Medicina Interna
Hospital General Manuel Gea González
[23]

VI

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño

Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina
Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía
Académico afiliado a la Academia Mexiquense de Medicina
Maestría y Doctorado en Investigación y Enseñanza
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica
Hospital General de México, SSA
[9, 23]

Dra. Stella Maris Calvo Negreira

Especialista en Medicina Intensiva
Centro de Tratamiento Intensivo
Hospital Dr Alfredo Vidal y Fuentes
Minas. Lavalleja. Uruguay
[7, 8]

Dr. Edgar Celis-Rodríguez, MD; FCCM

Profesor de Anestesiología y Medicina Crítica
Jefe del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
[3]

Dr. Marco Antonio Cetina Cámara

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital General Dr. Agustín O´ Horán. Mérida, Yucatán
[15]

Dr. Norberto Chávez Tapia

Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur
[11]

Dr. Miguel A. de la Cal

Jefe de Sección de Medicina Intensiva,
Hospital Universitario de Getafe
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III. España
[18]

Dra. Teresa de la Torre León

Medicina Interna. Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
[19, 25]

Dra. Isis Espinoza de los Monteros Estrada

Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur
[2, 25]

Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce

Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía
Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina
Editor de la Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica
y Terapia Intensiva
Miembro del Comité Editorial de las Revistas de la Facultad de Medicina
de la UNAM y del Colegio Mexicano de Anestesiología
[9]

Dra. Sandra Elizondo Argueta

Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Medicina
del Enfermo Adulto en Estado Crítico
Jefe de Área Médica, División de Proyectos Especiales en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
[20]

Dra. Patricia Estévez Sánchez

Médico Internista
Residente de Endocrinología Clínica adultos
Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE
[24]

Dra. Karen Gómez-Mediavilla

Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe. España
[18]

Dr. Luis Alonso González Tapia

Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México, SSA
[26]

Dra. Hania González Terrones

Médico general con Maestría en Nutrición Clínica
Centro de Apoyo Nutricional Especializado Médica Sur
Profesor titular del curso de Nutrición Clínica
Facultad de Medicina de la Universidad La Salle
[17]

Dr. Álvaro Rodrigo Jaime Limón

Departamento de Cirugía
Universidad Nacional Autónoma de México
[2]

Dr. Min Jeong Kim Koh

Departamento de Cirugía
Universidad Nacional Autónoma de México
[2, 21]

VIII

Dra. Victoria Lima Rogel

Pediatra Neonatóloga
Academia Mexicana de Pediatría
Adscrito y Profesor de Neonatología
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Maestra en Ciencia Biología Molecular
Investigador A de la Secretaría de Salud
[29]

Dr. Carlos López Candiani

Jefe del Departamento de Neonatología
Instituto Nacional de Pediatría
[30]

Dr. Héctor Macías Avilés

Pediatra Neonatólogo
Instituto Nacional de Pediatría
[30]

Dra. Martha Patricia Márquez Aguirre

Médico Pediatra. Especialidad en Terapia Intensiva Pediátrica
Academia Mexicana de Pediatría
Academia Mexicana de Bioética. Facultad de Medicina. Universidad La Salle
Profesor titular del Curso de Especialidad: Medicina del Enfermo Pediátrico
en Estado Crítico. UNAM
Subdirectora de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Pediatría
[28]

Dr. José Fidencio Mata Vicente

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur
Primer piso de Hospitalización
[4,10]

Dr. Manuel Méndez Beltrán

Médico Adscrito. Fundación Clínica Médica Sur
[14]

Dr. Nahum Méndez Sánchez

Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur
[11]

Dr. Kevin Fernando Montoya

Residente III de Cirugía General, Universidad Surcolombiana
[3]

Dra. Leticia Elizabeth Mota Garduño

Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
[21]

Dra. Sofía Ornelas Arroyo

Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur
[11]

Dr. Andrés Pimentel Álvarez

Medicina Interna, Anestesiología y Terapia Intensiva
Clínica del Mar de Mazatlán. Mazatlán, Sinaloa
[12, 16]

Dra. Gloria Adriana Ramírez Rodríguez

Residente de Tercer año
Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF)
[22]

IX

Dra. Pilar Rangel Mejía

Unidad de Terapia Intensiva
Hospital General Dr. Enrique Cabrera.
Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF)
[27]

Dr. Jaime Rivera Flores

Académico de Número, Academia Mexicana de Cirugía
Médico Anestesiólogo, Hospital General Balbuena
Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF)
[22]

Dr. Raúl Rosales García

Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
[21]

Dr. Agustín Omar Rosales Gutiérrez

Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur
[2]

Dr. Luis Eduardo Sanabria R.

Cirujano General, Universidad Surcolombiana
Fellow Medicina Crítica, Hospital Universitario
Fundación Santa Fe de Bogotá
Jefe del Departamento de Cirugía,
Hospital Universitario de Neiva. Colombia
[3]

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga

Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico
Subdirección Médica y Unidad de Terapia Intensiva
Hospital General Dr. Enrique Cabrera
Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF)
[20, 26, 27]

Dr. Jesús Tapia Jurado

Vicepresidente de la Academia Mexicana de Cirugía
Jefe del Departamento de Cirugía,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
[21]

Dra. Patricia Zárate Castañón

Médico Pediatra. Especialidad en Terapia Intensiva Pediátrica
Vicepresidente, Asociación Mexicana de Terapia Intensiva Pediátrica
Jefe del Departamento de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Pediatría
[28]

Dra. Adriana Denise Zepeda Mendoza

Medicina de Urgencias. Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
[25]

CONTENIDO

Presentación.....	XXXI
<i>Enrique Ruelas Barajas</i>	

Prefacio	XXXIII
<i>Carlos Alberto Peña Pérez</i>	

XI

1. Introducción	1
<i>Raúl Carrillo Esper</i>	

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis. Se estima que cada 3 segundos alguien muere por esta razón. La sepsis ocasiona la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto.

<i>Aspectos generales</i>	1
---------------------------------	---

2. Epidemiología de la sepsis	5
<i>Isis Espinoza de los Monteros Estrada, Agustín Omar Rosales Gutiérrez, Min Jeong Kim Koh, Álvaro Rodrigo Jaime Limón</i>	

Esta entidad nosológica genera más muertes por año que el cáncer de próstata, el cáncer de mama y que el VIH en conjunto. En forma global se estima que ocurren 18 millones de casos de sepsis al año a nivel mundial.

<i>Introducción</i>	5
<i>Incidencia y mortalidad de sepsis a nivel mundial</i>	7
Estados Unidos	9
Europa	10
América Latina	11
Australia y Nueva Zelanda	11
China	12
México	12
<i>Tendencias en incidencia y mortalidad</i>	12
<i>Estados comórbidos y agentes infecciosos</i>	15
<i>Complicaciones y costos</i>	18
<i>Conclusión</i>	20

3. Sepsis - Síndrome séptico	25
------------------------------------	----

Luis Eduardo Sanabria R.
Edgar Celis Rodríguez
Kevin Fernando Montoya

El síndrome séptico es un conjunto de signos y síntomas desencadenados por un fenómeno infeccioso que se caracteriza por una respuesta deletérea y exagerada, atribuida a una excesiva liberación de citocinas y mediadores de respuesta inflamatoria sistémica. Es un proceso fisiopatológico complejo, continuo y dinámico, que de no ser controlado generará en disfunción orgánica múltiple (DOM) y muerte.

<i>Introducción</i>	25
<i>Reseña histórica</i>	25
<i>Epidemiología</i>	27
<i>Definiciones</i>	29
Concepto PIRO	29
<i>Fisiopatología</i>	30
Rol del patógeno	32
Factores de virulencia asociados con el patógeno	35
Factores de evasión del sistema inmune	35
Factor nuclear kappa beta	35
Disfunción celular en sepsis	36
Síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial ...	36
Sepsis y coagulación	38
Sepsis y microcirculación	38
<i>Diagnóstico</i>	40
Biomarcadores	41
<i>Enfoque terapéutico</i>	42
Concepto de saturación venosa de oxígeno	43
Objetivos en el manejo de la sepsis	43
Medición del lactato sérico	45
Inicio de antibioticoterapia	45

XII

4. Microcirculación en sepsis	51
-------------------------------------	----

José Fidencio Mata Vicente

Arteriolas, capilares y vénulas son la base en la que se producen y se integran mecanismos hemodinámicos, hemostáticos y funciones inmunes complejas. La sepsis da como resultado disfunción de todos estos sistemas a través de la lesión endotelial, además de alteración del control vasomotor, pérdida del equilibrio entre coagulación y anticoagulación, y migración desordenada de leucocitos.

<i>Microcirculación y alteraciones endoteliales durante la sepsis</i>	52
<i>Óxido nítrico y microcirculación</i>	55
<i>Evaluación de la microcirculación en el paciente séptico...</i>	56
Extrapolación de las técnicas de evaluación para el flujo sanguíneo	56
<i>Manejo de la microcirculación durante la sepsis</i>	57
Retos para evaluar la microcirculación en el paciente en estado crítico	59

5. Cambios hemodinámicos en sepsis grave y choque séptico 67

Carlos Alberto Peña Pérez

El reconocimiento clínico de la hipoperfusión tisular inducida por sepsis y las intervenciones terapéuticas oportunas para prevenir o corregir esta alteración es uno de los aspectos torales en el abordaje de los pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico. El monitoreo hemodinámico juega un papel clave en el manejo de los pacientes críticamente enfermos.

<i>Antecedentes</i>	67
<i>Importancia del monitoreo hemodinámico en sepsis</i>	68
<i>Patrones hemodinámicos en sepsis</i>	69
<i>Endotelio vascular</i>	70
<i>Cardiopatía inducida por sepsis</i>	71
<i>Bases para el monitoreo hemodinámico en sepsis grave y choque séptico</i>	72
Monitoreo hemodinámico	74
Pruebas estáticas	75
Dimensiones ventriculares al final de la diástole	77
Pruebas dinámicas	77

6. Fisiopatología del choque séptico 87

Carlos Alberto Peña Pérez

El “desequilibrio” entre la respuesta del huésped y la intensidad del estímulo del patógeno condicionan la disfunción y falla orgánicas. Este “desequilibrio” da como resultado el desarrollo de un patrón inmunológico, proinflamatorio, mixto e inclusive antiinflamatorio, acciones que describen la cascada de eventos fisiopatológicos que caracterizan a la sepsis grave y choque séptico.

<i>Introducción</i>	87
Antecedentes	87
Estado actual	87
<i>Fisiopatología de la sepsis grave y choque séptico</i>	88
<i>Disfunción inmunoinflamatoria del choque séptico</i>	91
Factor nuclear kappa beta	95
Caspasas	96
Cinasas del 3-fosfatidilinositol	97
GTPasas Rho	98
Liberación de mediadores pro y antiinflamatorios	99
<i>Disfunción de la célula efectora inmune y no inmune</i>	99
Disfunción de los neutrófilos en sepsis	99
Anafilotoxina C5a	100
Factor inhibidor de la migración de macrófagos	100
HMGB1	101
Citocina IL-17A	102
Apoptosis acelerada linfocítica	103
Factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 β	103
Óxido nítrico	103
<i>Disregulación de la cascada plasmática</i>	104
Complementopatía	104
Coagulopatía	105
Vinculación entre el sistema del complemento y la coagulación	106
<i>Conclusiones</i>	107

7. Disfunción de coagulación y tromboprofilaxis en sepsis 115

Stella Maris Calvo Negreira

El conocimiento de la relación inflamación-endotelio-coagulación en la sepsis es básico para la búsqueda de nuevas terapéuticas. La sepsis es una disfunción de la homeostasis con activación simultánea de la inflamación y la coagulación unida a disminución de la fibrinólisis y de los mecanismos anticoagulantes que producen un estado protrombótico antifibrinolítico que puede llevar a DOM.

<i>Introducción</i>	115
Incidencia	115
<i>Nuevo modelo de la coagulación</i>	116
Fase inicial	116
Fase de amplificación	116
Fase de propagación	117
<i>Mecanismos antitrombóticos que regulan la coagulación</i> ...	117
Inhibidor plasmático de la vía del factor tisular	117
Antitrombina	117
Proteína C	118
Fibrinólisis	120
<i>Relación endotelio-inflamación-coagulación</i>	120
Inflamación	121
Coagulación	122
<i>Interrelación entre inflamación y coagulación</i>	123
<i>Estado protrombótico de la sepsis</i>	124
<i>Patogenia de la disfunción orgánica múltiple</i>	126
Plaquetas	127
Evolución temporal de las alteraciones de la hemostasia ...	127
<i>Datos clínicos</i>	127
<i>Alteraciones de laboratorio</i>	128
Valoración tradicional de la hemostasia	128
Valoración de la hemostasia por métodos viscoelásticos ...	130
<i>Tratamiento</i>	130
Sostén hematológico	130
Modulación de la inflamación y tratamiento de la sepsis ...	131
Manipulación secuencial de la hemostasia	133
<i>Pronóstico</i>	134
<i>Tromboprofilaxis en la sepsis</i>	134
Riesgo de sangrado	135
<i>Fármacos utilizados para la tromboprofilaxis</i>	136
Heparina no fraccionada	136
Heparinas de bajo peso molecular	138
Métodos mecánicos	141
Combinación de métodos farmacológicos y mecánicos	142
<i>Recomendaciones de tratamiento</i>	142
<i>Oportunidad</i>	143

8. Disfunción miocárdica en la sepsis 153

Stella Maris Calvo Negreira

La disfunción miocárdica aparece muy temprano en la sepsis, se caracteriza por disminución de la contractilidad unida a alteraciones de la distensibilidad ventricular. Se manifiesta como dilatación biventricular, con disminución reversible de la fracción de eyección y de la respuesta de la presión arterial a la infusión de volumen, con presiones de llenado bajas y capacidad disminuida para aumentar el gasto cardiaco.

<i>Introducción</i>	153
<i>Definición y concepto</i>	154
<i>Epidemiología</i>	155
<i>Fisiología de la contracción miocárdica</i>	156
<i>Etiopatogenia</i>	157
Isquemia miocárdica	158
Inflamación	158
Citocinas	160
Prostanoides	160
Endotelinas	160
Lisozima C	161
Moléculas de adhesión	161
Óxido nítrico	161
Desequilibrio oxidativo	163
Alteraciones a nivel de la macrocirculación	163
Alteraciones a nivel de la microcirculación	164
Alteraciones metabólicas	164
Disfunción autonómica	164
Disfunción de la contractilidad	165
Disfunción mitocondrial	166
Apoptosis (muerte celular programada)	167
Hibernación miocárdica	167
<i>Alteraciones estructurales</i>	167
<i>Fisiopatología</i>	168
Ventrículo izquierdo	168
Ventrículo derecho	169
<i>Monitoreo de la función cardíaca</i>	170
Ecocardiografía	170
Biomarcadores	171
Catéter de Swan-Ganz	172
Sistema PICCO	173
Electrocardiograma	174
<i>Tratamiento</i>	174
Dobutamina	174
Levosimendán	174
Azul de metileno	175
Tratamiento cardioprotector	175
Otros tratamientos	176
<i>Evolución</i>	176
<i>Pronóstico</i>	176

9. Insuficiencia renal aguda en el síndrome de DOM por sepsis 185

Manuel Antonio Díaz de León Ponce

Jesús Carlos Briones Garduño

La insuficiencia renal aguda (IRA) continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las UCI y servicios de nefrología en México, afecta de 1 a 25% de los pacientes de estos servicios. Como principales causas de IRA se reportó, en 1981, sepsis y choque. La mortalidad fue de 16 a 18.7% cuando la IRA se trató como falla única, pero en pacientes con DOM, ésta se elevó hasta 46.7%.

<i>Antecedentes</i>	185
<i>Definición</i>	186
<i>Conceptos fisiopatológicos que explican la clasificación de IRA</i>	187

<i>Clasificaciones erróneas para el diagnóstico de IRA y su tratamiento</i>	192
<i>Diagnóstico de IRA aceptado en nuestro país</i>	194
<i>Tratamiento de la insuficiencia renal aguda</i>	195
<i>Ataque renal, nuevo concepto de lesión renal en sepsis</i>	196

10. Encefalopatía asociada con sepsis 201

José Fidencio Mata Vicente

Hasta 70% de los pacientes sépticos se complican con alguna manifestación neurológica. Cabe destacar que esta complicación por sí sola se asocia con un incremento de los días de hospitalización y muerte; 55.3% de los pacientes con complicaciones neurológicas contra 28.5% sin ella.

<i>Introducción</i>	201
<i>Inflamación</i>	201
<i>Sepsis</i>	202
Encefalopatía séptica	205
Desarrollo de los modelos de inflamación sistémica	210
Estudios experimentales en humanos	214

XVI

11. Disfunción hepatocelular asociada con sepsis 219

Sofía Ornelas Arroyo

Nahum Méndez Sánchez

Norberto Chávez Tapia

La asociación entre colestasis y sepsis representa la manifestación hepática de la sepsis que suele tener origen extrahepático, causada por productos bacterianos y factores del huésped que estimulan a hepatocitos, células de Kupffer y células endoteliales senosoidales. Algunos factores pueden dificultar su identificación, como la presencia de hemólisis, CID y el empleo de múltiples transfusiones sanguíneas.

<i>Antecedentes</i>	219
Epidemiología	219
<i>Fisiopatología de la CAS</i>	221
Manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio	225
<i>Evaluación y diagnóstico diferencial</i>	227
<i>Tratamiento</i>	228
Control del foco infeccioso	229
Terapia con glucocorticoides	230
Nutrición	230
Tratamiento específico	230

12. Hipertensión arterial pulmonar relacionada con sepsis 235

Andrés Pimentel Álvarez

La vasculatura pulmonar puede responder patológicamente, en diferentes grados, a varios factores desencadenantes, incluidas presión, flujo, hipoxemia, toxinas y embolias, que pueden inducir disfunción endotelial, pérdida de elastancia, vasoconstricción del músculo liso, e hipertrofia celular, que al final resulta en disminución del diámetro de los vasos de resistencia, las arteriolas pulmonares e hipertensión pulmonar.

<i>Introducción</i>	235
<i>Definición</i>	235

<i>Anatomía de la vasculatura pulmonar</i>	236
Hemodinamia pulmonar	237
Cambios patológicos	237
Cambios fisiopatológicos	238
<i>Diagnóstico de HTAPRS</i>	242
Ecocardiograma	242
Gasometría arterial y pruebas de función pulmonar	243
Electrocardiograma	244
Radiografía de tórax	244
Catéter arterial	244
Catéter de flotación pulmonar	244
<i>Tratamiento</i>	245
Óxido nítrico	246
Alternativas experimentales	246

13. Reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos	253
---	-----

Jesús Ojino Sosa García
Raúl Carrillo Esper

XVII

La reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos se estableció desde la primera publicación de la SSC, la cual consiste en dos fases según el tiempo, cada una contiene una serie de intervenciones denominadas *paquetes terapéuticos*, que si se aplican de manera temprana y oportuna impactan de forma significativa en la evolución y el pronóstico de los pacientes.

<i>Introducción</i>	253
<i>Impacto en la mortalidad de la reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos</i>	256
<i>Impacto económico de la reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos</i>	259
<i>Conclusiones</i>	260

14. Líquidos en el paciente con sepsis	263
--	-----

Manuel Méndez Beltrán

Se enfoca en la reanimación con líquidos en el paciente con sepsis grave o choque séptico. La reanimación del paciente en la sepsis ha sido motivo de varios estudios y controversia en cuanto a estrategias de abordaje y manejo. No ha sido la excepción el manejo de líquidos en este ámbito ya que con justa razón la reposición y el tipo de líquidos a emplear son piedra angular del manejo del paciente con sepsis.

<i>Introducción</i>	263
<i>Fisiopatología</i>	264
<i>Terapia inicial en la sepsis grave</i>	265
Reanimación con líquidos	265

15. Terapia inotrópica en sepsis	273
--	-----

Marco Antonio Cetina Cámara

En la fase inicial del choque séptico, cuando la administración de líquidos falla para restaurar adecuadamente la PA y la perfusión orgánica, se recomienda iniciar la terapia con vasopresores, la cual puede también requerirse transitoriamente para mantener la perfusión en los casos de hipotensión que pongan en peligro la vida, cuando las presiones del llenado cardiaco adecuadas no se hayan logrado.

<i>¿Cuál es la presión arterial adecuada?</i>	277
<i>¿Qué nivel de gasto cardiaco se requiere como objetivo terapéutico?</i>	277
<i>¿Hay indicaciones para la administración de vasopresina?</i>	277
<i>¿Existen otros inotrópicos para el choque séptico?</i>	278
<i>¿Cuál será la terapia inotrópica en el futuro?</i>	280

16. Hiperkortisolismo y uso de esteroides en sepsis y choque séptico 283

Andrés Pimentel Álvarez

En la SSC se consideró importante el uso de esteroides para disminuir la respuesta inflamatoria de la sepsis y como tratamiento sustitutivo de la disfunción suprarrenal presente en los pacientes con sepsis y choque séptico. Se revisan la Fisiopatología de la función adrenocortical (modelos Clásico y Van Der Berghe); Multianálisis del uso de esteroides en sepsis, e Indicaciones de esteroides acorde con la SSC 2012.

<i>Introducción</i>	283
<i>Funciones básicas del cortisol</i>	284
Sistema cardiovascular	284
<i>Fisiología normal suprarrenal</i>	285
<i>Fisiopatología de la insuficiencia suprarrenal en sepsis</i> ...	286
<i>Insuficiencia suprarrenal en sepsis y choque séptico</i>	288
<i>Tratamiento con esteroides en sepsis y choque séptico</i>	289

17. Terapia nutricional en sepsis 295

Hania González Terrones

La terapia nutricional permite mejorar el control metabólico del paciente séptico, por tanto, debe indicarse lo más temprano posible una vez que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, adecuarla a los requerimientos y necesidades de cada caso para lograr modular las respuestas metabólica e inflamatoria y disminuir la tasa de complicaciones, entre otras ventajas.

<i>Introducción</i>	295
<i>Respuesta metabólica en el paciente crítico</i>	295
<i>Objetivos de la terapia nutricional</i>	296
<i>Valoración nutricional en el paciente séptico</i>	296
Cálculo de requerimientos	297
<i>Vía de administración de la terapia nutricional</i>	298
Micronutrientes e inmunonutrición	299
<i>Complicaciones de la terapia nutricional</i>	300
<i>Conclusión</i>	301

18. Tratamiento antibiótico de la sepsis 303

Karen Gómez-Mediavilla

Inmaculada Alía

Miguel A. de la Cal

Se analizan aspectos relacionados con el tratamiento antibiótico de los pacientes con sepsis que surgen en la práctica clínica habitual, como neumonía e infección intraabdominal, criterios para iniciar la antibioticoterapia, cómo incrementar la adecuación del tratamiento antibiótico empírico, factibilidad del tratamiento combinado, duración más adecuada, y monitoreo de la respuesta clínica al tratamiento.

<i>Introducción</i>	303
<i>Tratamiento antibiótico precoz y adecuado</i>	305
<i>¿Cómo elegir el tratamiento antibiótico empírico?</i>	308
Tratamiento antibiótico empírico para infección intraabdominal	309
Tratamiento antibiótico empírico para neumonía	312
Cultivos de vigilancia para dirigir el tratamiento antibiótico empírico	314
<i>Tratamiento antibiótico combinado</i>	315
<i>Duración del tratamiento antibiótico</i>	318
Neumonía asociada con la ventilación mecánica	318
Neumonía comunitaria grave	320
Infección intraabdominal	321
<i>Papel de los marcadores de infección en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis</i>	322
<i>Desescalada terapéutica</i>	323

19. Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis 333

Raúl Carrillo Esper
Teresa de la Torre León

XIX

La *Surviving Sepsis Campaign* representa el resultado de una intensa revisión bibliográfica, que proporciona un enfoque jerárquico para la reanimación de los pacientes con sepsis, basado en la evidencia que ha demostrado mejoría en el pronóstico y desenlace del paciente séptico. Sus directrices surgieron al reconocer que la atención del paciente séptico es subóptima.

<i>Introducción</i>	333
<i>Historia de las guías</i>	333
<i>Definición de sepsis</i>	334
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	334
Sepsis	335
Sepsis grave.....	335
Choque séptico	335
Disfunción orgánica múltiple	335
<i>Reanimación inicial y aspectos referentes a la infección</i> ...	335
<i>Puntos clave</i>	345
<i>Conclusiones</i>	348
Sistema de graduación	353

20. Resistencia a la insulina y control de la glucosa en sepsis... 355

Sandra Elizondo Argueta
Martín de Jesús Sánchez Zúñiga

En el paciente grave la presencia de hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad glucémica se asocian con incremento en la mortalidad, por tanto, el control estricto de glucosa sanguínea en niveles entre 140 y 180 mg/dL, es de los principales mecanismos para disminuir la morbimortalidad de pacientes sépticos en la UCI.

<i>Introducción</i>	355
<i>Definición</i>	355
<i>Aspectos fisiopatológicos</i>	356
<i>Efectos deletéreos secundarios a hiperglucemia</i>	364
Variabilidad glucémica	367

Efectos de la insulina	367
Control estricto de la glucosa	368
Conclusiones	370

21. Manejo quirúrgico y control del disparador de sepsis 375

*Jesús Tapia Jurado, Leticia Elizabeth Mota Garduño,
Min Jeong Kim Koh, Raúl Rosales García*

El principal tratamiento para controlar la respuesta inflamatoria consiste en prevenirla o tomarla en su inicio, es decir, controlar el disparador del fenómeno séptico. Los mejores medios para detener al disparador se ubican en el diagnóstico temprano y en la decisión quirúrgica urgente. La identificación y el tratamiento temprano de sepsis mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad asociada.

<i>Definiciones</i>	375
<i>Etiología</i>	376
<i>Fisiopatología</i>	378
<i>Manifestaciones clínicas y diagnóstico</i>	380
<i>Tratamiento</i>	384
Tratamiento quirúrgico	385

XX

22. Manejo anestésico en pacientes con sepsis 393

*Jaime Rivera Flores
Isabel Acevedo Medina
Gloria Adriana Ramírez Rodríguez*

Aunque el manejo quirúrgico pueda ser una urgencia, debe considerarse en primera instancia la reanimación vigorosa del paciente para mejorar sus condiciones en un lapso no mayor de 1 a 2 h. El estudio preoperatorio incluye historia clínica completa, con evaluaciones especiales como APACHE, NYHA, ASA, VAD, entre otras; así como exámenes de laboratorio y otros estudios específicos o marcadores de sepsis.

<i>Introducción</i>	393
<i>Manejo anestésico</i>	393
Valoración preoperatoria	393
Monitoreo	396
<i>Técnica anestésica</i>	396
Anestesia general	397
Fármacos anestésicos	398
<i>Ventilación</i>	409
<i>Anestesia regional</i>	409
Anestésicos locales	411
Líquidos transoperatorios	411
Analgesia posoperatoria	411
Efectos adversos de los anestésicos en el paciente con sepsis	412

23. Sepsis en obstetricia 419

*Jesús Carlos Briones Garduño
Jesús Ojino Sosa García
Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo*

Las acciones y lineamientos deben enfocarse en la disminución de la morbilidad y mortalidad por sepsis, con énfasis en la atención prenatal y obstétrica a nivel institucional, por lo que es fundamental que el personal de salud se mantenga

actualizado en relación con factores de riesgo, procedimientos diagnósticos y manejo terapéutico de la sepsis obstétrica.

<i>Introducción</i>	419
<i>Epidemiología</i>	420
<i>Definición</i>	420
<i>Etiología</i>	420
<i>Fisiopatología de la sepsis</i>	421
Sepsis por gramnegativos	422
Sepsis por grampositivos	424
<i>Factores de riesgo</i>	429
Infecciones relacionadas con el embarazo	429
Infecciones no relacionadas con el embarazo	430
Infecciones adquiridas en la UCI	430
<i>Tratamiento</i>	430
Tratamiento temprano dirigido por metas	430
Líquidos	431
Control del foco infeccioso	433
Ventilación mecánica	434
Control glucémico	434
Esteroides	435
Proteína C activada recombinante	435
Otras estrategias terapéuticas	436
<i>Conclusiones</i>	436
Guía rápida para el manejo del paciente con sepsis	436

XXI

24. Disfunción neuroendocrina en sepsis	441
---	-----

Patricia Estévez Sánchez

Los mediadores proinflamatorios y células inmunes en una compleja interacción con el sistema nervioso autónomo activan a la glándula hipófisis. Este proceso de activación del SNA y el sistema neuroendocrino consume energía por lo que los almacenes y disposición de ésta, en forma de nutrientes, determinan la amplitud de la respuesta de los tejidos que se enfrentan al estrés.

<i>Introducción</i>	441
<i>Sepsis</i>	442
Respuesta inflamatoria	442
Sistema neuroendocrino	442
Respuestas neuroendocrinas y metabólicas	443
Vasopresina	444
Hormona del crecimiento	445
Prolactina	446
<i>Sepsis y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal</i>	446
Insuficiencia suprarrenal relativa	447
Insuficiencia suprarrenal permanente	448
<i>Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides</i>	449
Hipoglucemia	451
<i>Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal</i>	453
<i>Sepsis y metabolismo de la glucosa</i>	453
Hipoglucemia e hiperglucemia	453
Variabilidad glucémica	454
<i>Trastornos electrolíticos en pacientes críticos</i>	455
<i>Consideraciones terapéuticas</i>	456
Eje hipotálamo-hipófisis	456
Hormona del crecimiento	456
Vasopresina	456

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal	456
Control glucémico	458
25. Evaluación ultrasonográfica en sepsis	467

*Raúl Carrillo Esper, Isis Espinoza de los Monteros Estrada,
Teresa de la Torre León, Adriana Denise Zepeda Mendoza*

El diagnóstico y tratamiento oportuno en sepsis son fundamentales para mejorar la supervivencia. Los enfermos con sepsis requieren de manejo multidisciplinario en el cual la ultrasonografía es de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de manera precisa y oportuna.

<i>Introducción</i>	467
<i>Métodos ultrasonográficos para evaluar el volumen intravascular</i>	469
<i>Medidas dinámicas ultrasonográficas para evaluar la respuesta a volumen</i>	471
Variación respiratoria en los diámetros de las venas cavas	471
Variación respiratoria de la velocidad del flujo aórtico	473
<i>Evaluación de flujo renal mediante el índice resistivo renal</i>	474
<i>Evaluación ultrasonográfica integral en el paciente con sepsis</i>	475
<i>Protocolos ultrasonográficos en sepsis</i>	477
Protocolo RUSH	477
Protocolo BLUE	480
Protocolo FALLS	483
Protocolo FAST	483

XXII

26. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	489
--	-----

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
Luis Alonso González Tapia*

El SIRA es una de las causas de falla respiratoria aguda con más alta morbimortalidad. La incidencia ha variado dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados por cada grupo médico, también la morbimortalidad ha disminuido, lo que ha dependido de los avances en el conocimiento de la fisiopatología del síndrome, el diagnóstico temprano y las mejoras en el tratamiento.

<i>Epidemiología</i>	489
<i>Etiología y factores de riesgo</i>	490
<i>Diagnóstico</i>	491
<i>Fisiopatología</i>	495
<i>Tratamiento</i>	499
Tratamiento hídrico de los pacientes con SIRA	500
Dieta	501
Técnicas de reclutamiento y protección pulmonar	501
Ventilación mecánica y PEEP	502
Combinación de PEEP y volumen corriente bajo Vt	503
Posición en decúbito prono	504
Esteroides en SIRA	506
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	507
Óxido nítrico	507
Surfactante	508
Prostaglandinas	509
Beta-agonistas	509
Relajantes neuromusculares	509

Oxigenación con membrana extracorpórea	510
<i>Conclusiones</i>	510
27. Marcadores en sepsis	515

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
Pilar Rangel Mejía

Con la descripción cada vez más detallada de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la sepsis, se ha citado un buen número de moléculas y sustancias que modulan, amplifican, atenúan la respuesta que el huésped monta ante la respuesta inflamatoria. Se describen las características más sobresalientes de los marcadores que pueden ser de utilidad en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis.

<i>Introducción</i>	515
<i>Definiciones</i>	515
<i>Marcadores utilizados en sepsis</i>	517
Procalcitonina	517
Interleucinas	519
Marcadores de origen endotelial	522
Marcadores de la activación de la coagulación	524
Marcadores hormonales	525
Moléculas que participan en el sistema inmune	526
Otros marcadores	529
<i>Conclusiones</i>	530

XXIII

28. Sepsis en la edad pediátrica	537
---	------------

Martha Patricia Márquez Aguirre
Patricia Zárate Castañón

Dirigido a médicos pediatras que participan en la evaluación y tratamiento de niños con sepsis severa o choque séptico en áreas de urgencias y entornos hospitalarios con pacientes en riesgo. Se analiza el impacto de la sepsis y sus diversos estadios evolutivos en la morbilidad y mortalidad de pacientes pediátricos, y se definen las medidas terapéuticas que han probado ser eficientes en el tratamiento temprano.

<i>Objetivos</i>	537
<i>Panorama de la sepsis a nivel mundial</i>	537
<i>Impacto de la sepsis-sepsis severa</i>	538
<i>Cómo abordar el problema</i>	540
<i>Líquidos endovenosos para reanimación</i>	546
Cristaloides	546
Coloides	546
Reanimación agresiva	546
<i>Farmacoterapia</i>	547
Inotrópicos	547
<i>Tratamiento guiado por metas</i>	550
<i>Conclusiones</i>	550

29. Sepsis neonatal: conceptos generales	553
---	------------

Victoria Lima Rogel

La sepsis neonatal es una infección grave, quienes la adquieren presentan disfunción cardiovascular y choque séptico (hasta 71% en los prematuros de muy bajo peso al nacer). De los casi 7 millones de niños menores de 5 años que mueren cada año en el mundo, 40% de estas defunciones ocurren en el periodo neonatal, de las que 15% se debe a procesos infecciosos en donde la sepsis causa un millón de muertes anuales en esta etapa.

<i>Epidemiología</i>	553
<i>Definiciones</i>	553
<i>Factores de riesgo</i>	554
Perinatales	554
Neonatales	554
<i>Etiología</i>	554
<i>Fisiopatología</i>	556
<i>Cuadro clínico</i>	557
<i>Complicaciones</i>	557
<i>Diagnóstico</i>	558
<i>Tratamiento</i>	559
Estabilización inmediata del paciente	560
Tratamiento específico para las bacterias u hongos que originan la sepsis	560
<i>Tratamiento del choque</i>	562
Adyuvantes	566
<i>Prevención</i>	567

XXIV **30. Sepsis neonatal: abordaje clínico** 573

Héctor Macías Avilés
Carlos López Candiani

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

<i>Introducción</i>	573
<i>Etiología</i>	575
<i>Manifestaciones clínicas</i>	576
<i>Diagnóstico</i>	577
Biometría hemática	577
Proteína C reactiva	577
Procalcitonina	578
Interleucina 6	578
Inmunoglobulina M	578
Hemocultivos	579
Reacción en cadena de la polimerasa	579
Punción lumbar	579
Urocultivo	579
<i>Tratamiento</i>	580
<i>Manejo del choque séptico</i>	580
<i>Prevención de la infección nosocomial</i>	581
Lavado de manos	581
Nutrición	581
Catéteres intravasculares	582
Cuidados de la piel	582

31. Sepsis: un problema emergente de salud pública.
 Acciones y recomendaciones a seguir 585

Raúl Carrillo Esper

La única estrategia nacional para tratar la sepsis es la *Guía de práctica clínica de Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto*. Acorde con la problemática de esta enfermedad, se pretende implementar un

Código de Sepsis, basado en la Guía SSC, que incluya medidas para diagnosticar, monitorear y tratar a los enfermos con sepsis de forma estructurada a fin de reducir la mortalidad.

<i>Introducción</i>	585
<i>Epidemiología</i>	586
<i>Factores de riesgo</i>	588
<i>Impacto económico</i>	589
<i>Impacto social</i>	589
<i>Estrategias internacionales</i>	590
Objetivos	591
<i>Estrategias nacionales</i>	592
<i>Conclusiones</i>	593
<i>Propuestas</i>	594
Índice	597

Siglas y acrónimos

Akt	cinasa de serina/treonina
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
APEC (ECLA)	asistencia pulmonar extracorpórea
APS	puntuación fisiológica aguda (<i>acute physiologic score</i>)
aPTT	tiempo parcial de tromboplastina activado
BHE	barrera hematoencefálica
BIT	bioimpedancia transtorácica
BLEE	betalactamasa con espectro extendido
BLUE	<i>Bedside Lung Ultrasound in Emergency</i>
BNP	péptido cerebral natriurético
BPI	proteínas bactericidas que incrementan la permeabilidad
BSEP	bomba exportadora de sales biliares
CAD	DNasa activada de caspasa
CAP	catéter de la arteria pulmonar
CARS	síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria
CAS	colestasis asociada con sepsis
CASP	modelo colon ascendente stent peritonitis
CFI	índice de función cardíaca
CID	coagulación intravascular diseminada
CIE-9 (ICD-9)	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i> novena edición
CLP	modelo ligadura punción
CRH	hormona liberadora de corticotropina
DAMP	daños moleculares asociados con el microorganismo
DDE	días de estancia en UCI
DOM	disfunción orgánica múltiple
eNOS	sintasa endotelial del óxido nítrico
EPCR	receptor endotelial de la proteína C
EPP	elevación pasiva de piernas
FALLS	<i>Fluid Administration Limited by Lung Sonography</i>
FAST	<i>Focused Abdominal Sonography for Trauma</i>
FSC	flujo sanguíneo cerebral

FNκβ	factor nuclear kappa beta
FXR	receptor nuclear farnesoide X
GFC	globulina fijadora de corticoesteroides
GnRH	hormona liberadora de gonadotropina
GSA	<i>Global Sepsis Alliance</i> (Alianza global contra la sepsis)
HHS	eje hipotalámico hipófisis-suprarrenal
HID	factor inducido por la hipoxia
HIT	trombocitopenia inducida por la heparina
HTAP	hipertensión arterial pulmonar
HTAPRS	hipertensión arterial pulmonar relacionada con sepsis
HTP	hipertensión pulmonar
HTVP	hipertensión venosa pulmonar
ICAM-1	molécula de adhesión intercelular-1 (también llamada molécula CD54)
ICVCI	índice de colapsabilidad de la vena cava inferior
iNOS	sintetasa inducible de óxido nítrico
IRA	insuficiencia renal aguda
IRR	índice resistivo renal
IRS	sustratos de receptores de insulina
ISF	Foro Internacional de Sepsis
ISHT	International Society of Hemostasia and Trombosis
LPA	lesión pulmonar aguda
LPS	lipopolisacárido(s)
LRA	lesión renal aguda
MAPK	proteincinasas activadas por mitógenos
MARS	síndrome de respuesta antagónica mixta
MHC	complejo principal de histocompatibilidad
MIF	factor inhibidor de la migración de macrófagos
MRP	proteína asociada con multirresistencia a drogas
NO	óxido nítrico (<i>nitric oxide</i>)
NTA	necrosis tubular aguda
NTCP	cotransportador de taurocolato dependiente de sodio
OATP	proteínas transportadoras de aniones orgánicos
OMEC (ECMO)	oxigenación con membrana extracorpórea
ops	polarización ortogonal espectral
OST	transportadores de solutos orgánicos
PAF	factor activador de plaquetas
PAI	inhibidor del activador del plasminógeno
PAM	presión arterial media
PAP	presión de la arteria pulmonar presión sistólica de la arteria pulmonar

XXVIII

PAPd	presión diastólica arterial pulmonar
PAR-1	receptor activado por la proteasa 1
PCT	procalcitonina
PCW	presión capilar pulmonar
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PEPCK	enzima fosfoenolpiruvato carboxinasa
PI3K	quinasas del fosfatidilinositol-3
PIRO	predisposición genética, infección, respuesta del huésped a la infección, falla orgánica multisistémica
PMAD	patrones moleculares asociados con daño
PMAM	patrones moleculares asociados con microbios
PMAP	patrones moleculares asociados con patógenos
PNA	péptido natriurético auricular
POAP	presión de oclusión de la arteria pulmonar
PPAR- γ	receptor activado gamma proliferador de peroxisoma
PSVD	presión sistólica del ventrículo derecho
PVC	presión venosa central
RAGE	productos finales de glicación avanzada
rhaPC	proteína C recombinante humana
RTs	regurgitación tricúspide sistólica
RU	unidades de resistencia
RUSH	<i>Rapid Ultrasound in Shock</i>
RVP	resistencia vascular pulmonar
SA	Sepsis Alliance (Alianza de la sepsis)
SAE	encefalopatía asociada con sepsis
SAPS	<i>Simplification Acute Physiology Score</i>
SDQ	Sistemas de Detección-Quórum (sistemas de señalización bacteriana célula a célula)
SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SIRA	síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
SIRS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>)
SNP	polimorfismos de nucleótido único
SOFA	<i>Score Organ Failure Acute</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i> (Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis)
SvO ₂	saturación venosa de oxígeno
TAFI	inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina
TFPI	inhibidor del factor tisular del fibrinógeno
	inhibidor plasmático del factor tisular
TLR	receptores de tipo Toll (<i>Toll like receptors</i>)

TNF- α	factor de necrosis tumoral alfa
TRH	hormona liberadora de tirotrópina
TRR	terapia de reemplazo renal
UCI	unidad de cuidados intensivos (o de terapia intensiva)
VAF	ventilación de alta frecuencia oscilatoria
VCAM	molécula de adhesión vascular celular
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
VPH	vasoconstricción pulmonar hipóxica
VPP	variación de la presión de pulso
VVS	variabilidad del volumen sistólico
WFCCN	Federación Mundial de Enfermeras de Cuidados Críticos
WFPICCS	Federación Mundial de Sociedades de Cuidados Críticos e Intensivos Pediátricos
WFSICCM	Federación Mundial de Sociedades de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos

XXX

PRESENTACIÓN

Desde enero de 1912, la Academia Nacional de Medicina ha sido “Cuerpo Consultivo del Gobierno Federal” por disposición del presidente Francisco I. Madero. A través de más de cien años ha desempeñado este papel en diferentes momentos a solicitud de diversas autoridades. A casi un siglo de haber recibido esta encomienda, la Mesa Directiva en turno, bajo la presidencia del doctor David Kershobich, tomó la decisión de adoptar una posición proactiva que demostrase el interés de la Academia de contribuir a la solución de importantes problemas de salud pública, sin esperar peticiones expresas para hacerlo. De esta manera, entre 2011 y 2012 se elaboraron y publicaron dos documentos de postura sobre sendos problemas altamente prioritarios, dadas las condiciones demográficas y epidemiológicas de la población mexicana, uno sobre envejecimiento y el otro sobre obesidad. En ese mismo periodo se inició la realización de otro sobre diabetes mellitus.

A partir del inicio de 2013 y con miras a celebrar el CL Aniversario de la Fundación de la Academia en 2014, la actual Mesa Directiva 2013-2014 decidió establecer un proyecto específico para desempeñar de manera activa y permanente el papel de órgano consultivo. Para ello se creó el Programa de análisis y propuestas sobre grandes problemas nacionales de salud (PRAP) con un importante apoyo del Conacyt, sin precedente. El propósito del PRAP es fomentar el encuentro de científicos, miembros de nuestra Corporación, pero también de otros ámbitos, para desarrollar documentos de postura que deben tener dos características: estar fundamentados en la evidencia científica sobre el tema en cuestión y hacer propuestas concretas de política pública para su solución. Por otra parte, el PRAP tiene dos grandes subprogramas: Problemas de salud y Problemas del sistema de salud. En torno a estos dos grandes ámbitos versan todos los documentos producidos.

Como resultado del trascendente financiamiento del Conacyt, de la entusiasta respuesta de los académicos, de todas las personalidades que aceptaron participar en la elaboración de estos documentos y con objeto de dar el merecido realce a la celebración del sesquicentenario, en el periodo correspondiente a esta Mesa Directiva habrán de ser publicados cerca de 20 Documentos de Postura, un hecho inédito en la historia de la Academia. El que tiene usted en sus manos es un claro testimonio de ello. De esta manera, la Academia Nacional de Medicina no sólo cumple a cabalidad el encargo presidencial de 1912 sino que, además, demuestra una actitud responsablemente proactiva y un alto compromiso con la salud de la nación mexicana.

Enrique Ruelas Barajas

Presidente

XXXII

PREFACIO

La sepsis es una de las enfermedades mortales más comunes. Es una de las pocas condiciones médicas que ataca por igual y con gran ferocidad tanto a poblaciones en zonas de escasos recursos como a las del mundo de altos ingresos. A nivel mundial, se estima que entre 20 y 30 millones de pacientes son afectados por esta grave entidad. Cada hora, aproximadamente 1 000 personas y cada día alrededor de 24 000 pacientes mueren a causa de la sepsis en todo el mundo. A pesar de que representa más de 8 millones de vidas perdidas cada año, la sepsis es una de las enfermedades menos conocidas. En el mundo de medianos y bajos ingresos, la sepsis representa 60 a 80% de pérdida de vidas en la infancia, con más de 6 millones de recién nacidos y niños afectados por esta entidad anualmente. Es responsable de más de 100 000 casos de muertes maternas cada año y, en algunos países, es ahora la mayor amenaza durante el embarazo.¹

En el mundo de altos ingresos, la sepsis está incrementando a una tasa anual alarmante de 8 a 13%.² Las razones son diversas e incluyen el envejecimiento de la población, el aumento de uso de intervenciones de alto riesgo en todos los grupos de edad, el desarrollo de la resistencia a los medicamentos y las variedades más virulentas de patógenos. En el mundo de medianos y bajos ingresos, la malnutrición, la pobreza y la falta de acceso a las vacunas y el tratamiento oportuno contribuyen a la muerte en estos escenarios. Un porcentaje considerable de casos de sepsis se podrían evitar mediante la adopción generalizada de prácticas de buena higiene, lavado de manos, partos en ambientes limpios, y a través de las mejoras en el saneamiento y nutrición (especialmente entre niños menores de 5 años), la provisión de agua limpia y potable en zonas de bajos recursos, y los programas de vacunación para poblaciones en riesgo.³⁻⁵

La mortalidad por sepsis se puede reducir considerablemente mediante la adopción de programas para la detección oportuna y temprana así como la implementación del tratamiento de emergencia estandarizado.⁶⁻⁸ Sin embargo, estas intervenciones se aplican actualmente en menos de uno de cada siete pacientes de manera oportuna.^{7,9,10} La sepsis con frecuencia se diagnostica de manera tardía y esto se debe a múltiples factores dentro de los que se incluyen los inherentes a los pacientes, cuidadores primarios, personal médico y paramédico, quienes no cuentan con los conocimientos suficientes para su reconocimiento, también en muchas ocasiones el cuadro clínico y las herramientas diagnósticas para su detección resultan poco específicas.

El escaso reconocimiento de la sepsis como entidad clínica entre los profesionales de la salud se ve agravada por la falta de sistemas fiables para ayudar a su pronta identificación y por ello la velocidad de entrega de la atención médica no siempre resulta ideal. Su reconocimiento en los recién nacidos y niños es aún más problemática, ya que los signos y síntomas resultan poco específicos y sutiles, sin embargo, el deterioro a estas edades es rápido. La variación en los parámetros fisiológicos normales a la edad es un factor más que dificulta su identificación en la etapa aguda.¹¹

Otra de las dificultades radica en la rehabilitación de los pacientes afectados por la sepsis. El desenlace de la sepsis se observa muy a menudo como binario (el paciente muere [fracaso] o sobrevive [éxito], en estudios centrados en la mortalidad hospitalaria y duración de la estancia hospitalaria como medida de resultados). Sin embargo, un número similar de pacientes que ingresan a los hospitales mueren posterior al egreso hospitalario en ambos extremos de la disponibilidad de recursos (mundo de altos ingresos *vs.* el de medianos y bajos ingresos). Además, el conocimiento y entendimiento es escaso sobre los efectos a largo plazo de la sepsis, y el acceso a la rehabilitación de los sobrevivientes es pobre, a pesar de existir pruebas de que al menos 1 de cada 5 sobrevivientes tienen problemas de salud física, cognitiva o mental a largo plazo.¹²⁻¹⁴

Carlos Alberto Peña Pérez

Referencias

1. Garrod D, Beale V, Miller A, et al, for the Center for Maternal and Childhood Enquiries (CMACE). Midwifery summary. *Br J Obstet Gynaecol.* 2011;118: e1-11.
2. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief. Hyattsville, MD: National Center for Health, Statistics; 2011: p. 62.
3. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: global sepsis initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:494-503.
4. Mangia CM, Kissoon N, Branchini OA, et al. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *PLoS One.* 2011;6:e14817.
5. Public Health Agency of Canada. Canadian National Report on Immunization, 2006. *CCDR 32S3:1-44.* Accessible on <http://www.phac-aspcgcca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>. Consultado el 3 de junio de 2012. 32S3.
6. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-303.
7. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367-74.
8. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2010;38:668-78.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
10. Phua J, Koh Y, Du B, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3245.
11. Roland D. Paediatric early warning scores: Holy Grail and Achilles heel. *Arch Dis Child Educ Pract.* Ed 2012; 97:208-15.
12. Wiens MO, Kumbakumba E, Kissoon N, et al. Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clin Epidemiol.* 2012;4:319-25.
13. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. *Pediatrics.* 2009;123:849-57.
14. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787-94.

XXXV

INTRODUCCIÓN

Raúl Carrillo Esper

1

Aspectos generales

1

La *sepsis* es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a múltiples factores, entre los que destacan el envejecimiento poblacional, el mayor número de procedimientos quirúrgicos e invasivos practicados cotidianamente y todas las afecciones asociadas con inmunodepresión, como la quimioterapia, la radioterapia y las enfermedades y situaciones que intrínsecamente se vinculan con la disfunción del sistema inmunitario. Por este motivo, y a pesar de los grandes avances tecnológicos y terapéuticos, se ha presentado a nivel mundial un incremento de la incidencia y la prevalencia de la *sepsis*, cuyos alcances son epidémicos.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con *sepsis* mueren, continúa siendo una causa frecuente de muerte tanto en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de *sepsis*. En Estados Unidos (EU) la incidencia de *sepsis* posquirúrgica se ha triplicado en los últimos años, lo que ha representado un gasto de 1 460 millones de dólares, con un incremento anual al costo ajustado a la inflación de 11.9%. Se estima que a nivel global cada tres segundos (s) alguien muere por *sepsis*. Es importante mencionar que la *sepsis* causa la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto.

La *sepsis* es subdiagnosticada y sus mecanismos fisiopatológicos y manejo integral son poco conocidos entre el personal de salud, lo que se traduce en un manejo y reporte sanitario inadecuados. A diferencia de otras enfermedades como el cáncer, la cardiopatía

isquémica, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el trauma, no es conocida por la población general, dándole poca importancia las autoridades sanitarias y los medios de información.

La sepsis se conceptualiza como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección donde, de acuerdo con los polimorfismos genéticos y su impacto en la inmunidad innata, se presentan diferentes patrones de evolución basados en las disfunciones endotelial, de coagulación y microcirculatoria, que son la esencia fisiopatológica de esta grave enfermedad y que se traducen en una pléyade de manifestaciones de acuerdo con su impacto en las funciones orgánicas. A pesar del conocimiento adquirido y la difusión, aún prevalece la falta de información sobre esta enfermedad en los diferentes grupos médicos involucrados en su manejo.

2

Por lo anterior y por el gran interés del autor en la sepsis, resultado de su práctica cotidiana, y con base en la elevada prevalencia de sepsis en nuestro país, el autor convocó a un grupo de expertos y líderes de opinión con el objetivo de integrar una obra en la que se analizaran a profundidad y se expusieran de manera didáctica los diferentes tópicos de actualidad en sepsis. Gracias al apoyo entusiasta y desinteresado de todos los colaboradores de este libro fue posible conjuntar un excelente texto, el primero y único en su género en México, que además tiene el *plus* de integrar de manera armoniosa a profesores nacionales y extranjeros, con la finalidad de concientizar y difundir el conocimiento de este terrible flagelo que asuela a los hospitales y a sus unidades de cuidados intensivos.

El texto se planeó para analizar en sus diferentes capítulos la epidemiología, la fisiopatología, la genética, los marcadores, los métodos diagnósticos, las disfunciones orgánicas y las alternativas terapéuticas en la sepsis, dentro de las que destaca el impacto de la “Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis” (SSC; *Surviving Sepsis Campaign*). La lectura de esta obra ayudará a unificar criterios y a desarrollar políticas institucionales e intrahospitalarias dirigidas al diagnóstico y el tratamiento temprano y oportuno de la sepsis, que de seguro tendrán un impacto en la supervivencia de los enfermos, considerando que el tiempo es una función orgánica.

Existe en la actualidad un importante movimiento a nivel mundial, multiinstitucional, dirigido por diferentes organizaciones sin fines de lucro entre las que destacan la Alianza Global contra la Sepsis, el Día Mundial contra la Sepsis, la Campaña para Incrementar

la Sobrevida en Sepsis y la Federación Mundial de Sociedades de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos en Adultos y Pediátrica, que tienen por objetivo mejorar la difusión, prevención, supervivencia, diagnóstico y tratamiento tempranos, acceso a una adecuada y completa atención médica y rehabilitación, investigación, registro sanitario y financiamiento de la sepsis.

A partir de 1991 el informe sobre la Carga Mundial de Enfermedades por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha logrado grandes avances en la disminución de la mortalidad en todo el mundo mediante el establecimiento de categorías de diagnóstico y la codificación de la enfermedad, lo que ha impactado sobre el abordaje médico y las políticas de salud. La sepsis ha sido mal codificada y por lo tanto subregistrada, lo que se ha traducido en la falta de desarrollo e implementación de políticas de salud adecuadas tanto de parte de la OMS como de las autoridades sanitarias de un buen número de países. Corregir el rumbo mejorando el diagnóstico y registro de la sepsis seguramente impactará sobre la Carga Mundial de Enfermedades, lo que podría tener un impacto fuertemente positivo con respecto a la percepción de la sepsis, lo que contribuiría a direccionar la toma de decisiones por parte de los responsables políticos, las autoridades nacionales e internacionales de atención a la salud pública y los organismos de financiación.

La Academia Nacional de Medicina de México (ANMM), convencida del problema de salud pública que representa la sepsis y comprometida en el desarrollo de políticas públicas de impacto a la población en general, debe unirse a este movimiento mundial con el objetivo de velar por la salud de los mexicanos. Este documento sirve para sentar las bases de un proyecto de trabajo que debe tener como objetivo disminuir la prevalencia, incidencia y mortalidad por sepsis, lo que se logrará con perseverancia, compromiso y estudio.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

2

*Isis Espinoza de los Monteros Estrada,
Agustín Omar Rosales Gutiérrez, Min Jeong Kim Koh,
Álvaro Rodrigo Jaime Limón*

Introducción

5

La sepsis, que es la respuesta sistémica a la infección, se define en términos generales como el espectro más grave de una infección. Anteriormente la guía de la SSC (2008) refería que la definición de sepsis tenía que cumplir obligadamente los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado con foco infeccioso sospechado o confirmado, lo que abarcaba a un gran número de pacientes que cumplirían la definición. Hoy en día, con la guías actuales de la campaña publicadas en 2013 ha cambiado la definición eliminando al SIRS y definiendo a la sepsis como un foco infeccioso sospechado o confirmado asociado con por lo menos alguna de las variables (sistémicas, inflamatorias, hemodinámicas, de disfunción de órganos, o hipoperfusión tisular) propuestas en la nueva guía, lo que hará más grande el universo de pacientes que cumplirán la definición y que tendrán que ser incluidos o diagnosticados como pacientes con sepsis.

En septiembre de 2010, en el marco del simposio de Merinoff celebrado en New Jersey, se creó la “Alianza global contra la sepsis” (GSA; *Global Sepsis Alliance*), la cual reúne a profesionales y organizaciones voluntarias interesadas en la sepsis y en mejorar la atención a pacientes críticos. Las organizaciones fundadoras de la GSA son la Federación Mundial de Sociedades de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos (WFSICCM), la Federación Mundial de Sociedades de Cuidados Críticos e Intensivos Pediátricos (WFPICCS), la Alianza de la Sepsis (SA), la Federación Mundial de Enfermeras de Cuidados Críticos (WFCCN) y el Foro Internacional de Sepsis (ISF). La GSA tiene como fin fomentar la colaboración entre los profesionales sanitarios,

los gobiernos y los sistemas de salud para mejorar la comprensión de la sepsis y la atención clínica, y para mejorar el conocimiento público de la sepsis con el objetivo de garantizar una mayor sensibilización sobre ésta y aumentar la financiación de tareas investigadoras y educativas. La GSA está impulsando a médicos, cuidadores de la salud y los gobiernos a ejecutar políticas inmediatas para tratar a la sepsis como una emergencia médica. El doctor Konrad Reinart, presidente de la GSA, declaró: “Cada año mueren 10 millones de personas secundario a sepsis, esto hace probable que sea la causa principal de muerte a nivel mundial”. La GSA representa más de 250 000 médicos alrededor del mundo, que están dando a conocer las conclusiones del simposio de Merinoff, en el cual la sepsis es un estado mórbido que pone en peligro la vida, que genera una respuesta sistémica a la infección. Cada año afecta a 750 000 estadounidenses, generando un costo para el sistema de salud de ese país de 17 billones de dólares anuales. Esta entidad nosológica genera más muertes por año que el cáncer de próstata, el cáncer de mama y que el VIH en conjunto, en forma global se estima que ocurren 18 millones de casos de sepsis al año a nivel mundial.

Los expertos en este campo refieren que es actualmente la responsable de la mayor mortalidad asociada con VIH, paludismo, tuberculosis, neumonía u otras infecciones adquiridas en la comunidad y lesiones traumáticas. En el simposio de Merinoff los expertos hicieron especial énfasis en los retos que supone la definición de sepsis, la cual era confusa, lo que hacía difícil la comprensión entre médicos no expertos en el tema; por lo cual ratificaron la siguiente definición simplificada: “la sepsis es una condición clínica que amenaza la vida y que surge como una respuesta del organismo a la infección, que resulta en daño a sus propios tejidos y que puede dar lugar a fallo multiorgánico y muerte, en especial si no es diagnosticada y tratada en forma temprana; continúa siendo la primera causa de muerte secundaria a infección en el mundo aun con los avances de la medicina moderna como son vacunas, antibióticos y unidades de medicina intensiva. Cada año mueren debido a la sepsis millones de personas”.

En EU, uno de los países de más altos ingresos, una de cada cuatro defunciones en un hospital es causada por la sepsis, los pacientes que más frecuentemente desarrollan sepsis son o muy jóvenes o muy viejos: esta patología en muchos hospitales es la primera causa de muerte en una UCI no coronaria, un grupo afectado en forma frecuente es el paciente inmunocomprometido con cáncer, quien recibe quimioterapia que exacerba aún más su inmunocompromiso; también se constituye en este especial grupo de pacientes como la primera causa de muerte; la mayoría de la gente común

tiene un escaso conocimiento sobre esta condición, la sepsis sigue siendo un misterio para la población general. El mayor reto al que nos enfrentamos en estos tiempos es concientizar y hacer comprender al público en general y los profesionales de la salud qué es la sepsis.

En conclusión, la sepsis es una entidad nosológica pobremente diagnosticada, poco entendida, como tal vez la primera causa de muerte a nivel mundial debido a la confusión sobre esta patología en la población general, y el propio personal médico, lo que aunado a la falta de aplicación de las guías estandarizadas para su manejo, y las inadecuadas herramientas usadas para su diagnóstico, ha generado incluso que no se documente en los certificados de defunción como causa de muerte, haciendo erróneo su llenado y sobreestimando otras patologías.

Pero como declaró el doctor Reinart: “Aún hay una esperanza; si se aplican las intervenciones disponibles (antibióticos, fluidoterapia, y otros tratamientos apropiados) en la primera hora de diagnóstico, se puede alterar dramáticamente el resultado mortal de la sepsis, mejorando la supervivencia”.¹

La definición de sepsis como un SIRS secundario a un proceso infeccioso, pone de relieve el desafío del estudio de la epidemiología.

A pesar de la importancia de la sepsis en el contexto de su significado como enfermedad y problema de salud pública mundial, aún en un gran número de países no se conoce su incidencia, prevalencia ni impacto clínico, por lo que es subestimada por las autoridades sanitarias y los médicos, lo que se refleja en falta de políticas sanitarias, guías de diagnóstico y manejo, así como la asignación de recursos para tratamiento e investigación.

Incidencia y mortalidad de sepsis a nivel mundial

La incidencia de sepsis es alta en EU, así como en otras partes del planeta, esto es corroborado en el estudio de Martin *et al.* en el que de 750 millones de altas hospitalarias, estimaron que la incidencia ajustada de sepsis aumentó 8.7% por año en el periodo comprendido de 1979 a 2000, lo que se traduce en que se incrementó de 87.2 casos por 100 000 en 1979 a 240 casos por 100 000 en el año 2000.¹⁻³

En cuanto a los organismos causantes de la sepsis los que tuvieron un mayor aumento son las bacterias grampositivas, que correspondió a 26.3% por año, lo cual llegó a representar 52.1% de todos los casos de sepsis en el año 2000. Otro dato muy interesante es que la proporción de pacientes que desarrolló disfunción orgánica múltiple (DOM) se duplicó en el periodo 1979-1984, de 16.8 a 32.6% en el periodo 1985-2000.¹ En cuanto al riesgo de desarrollar sepsis se encontró un impacto en relación con las variables demográficas; se observó un mayor riesgo relativo para desarrollarla en personas de raza negra (RR 1.89) y el grupo catalogado como “otros no blancos” (RR 1.90). Si se analiza el género, la incidencia fue más alta en hombres (RR 1.28) y con una edad media más joven que las mujeres (hombres 56.9 años vs. 62.1 años para las mujeres).

En pacientes de 65 años o más, entre 1979 y 2002 representaron 64.9% de los casos de sepsis, este grupo etario en particular tiene un riesgo relativo más alto que corresponde a 13.1 más veces de desarrollar sepsis en comparación con las personas menores de 65 años de edad, así también las tasas de letalidad aumentan con la edad como lo demuestra el riesgo relativo de muerte 1.53 más alto que el grupo de personas menores de 65 años.⁴ En EU la sepsis se asoció con una elevada mortalidad, ocupando actualmente una de las 10 primeras causas de muerte, aunque se cree que está subdiagnosticada;⁵ de 1999 a 2005 6.0% de todas las muertes se asociaron con esta entidad,⁶ también en este periodo se triplicó la mortalidad de 43.57 a 120 × 100 000, lo cual es un claro reflejo del aumento de la incidencia de la sepsis.

Sin embargo, a pesar de todos estos datos duros, se ha observado una disminución significativa de la mortalidad de 1979 a 1984, que fue de 27 a 17.9% en el periodo de 1985 a 2000.¹

Asimismo, en la edad pediátrica la sepsis representa un problema importante con una incidencia de 0.56 casos por 1 000 niños, la edad media de los pacientes con sepsis es de 4.7 años. En lactantes esta incidencia aumenta considerablemente, se reporta en 5.16 casos por 1 000 niños. El 48% de los casos en este grupo de edad es representado por niños menores a 1 año de edad.⁷ En cuanto a sepsis materna la OMS reporta incidencia de 5.2 millones de casos por año a nivel mundial. La mortalidad se estima en 75 000 personas por año, un gran número de estas muertes se reporta en los países de medianos y bajos ingresos; el documento anterior también da a conocer que 26% de todas las muertes en los recién nacidos en todo el mundo son causadas por sepsis, y también 9% de las muertes de todos los menores de 5 años se explican por esta causa. Algunos

estudios en diferentes países incluso han reportado tasas tan altas como de 170 casos por 1 000 habitantes.^{8,9}

En cuanto a otros países fuera de EU, la sepsis representa también un grave problema de salud pública, con una alta mortalidad en comparación con otros padecimientos que también tienen una alta prevalencia. Un ejemplo lo representan Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte, en los cuales la tasa de incidencia es de 55% por 100 000 habitantes, en tanto que en España es de 114 por 100 000. En China representa 9% de todas las admisiones a las UCI, y en Taiwán la tasa de incidencia de sepsis severa es de 135 por 100 000.¹⁰⁻¹³ La sepsis es un problema a nivel mundial, la mejor comprensión de ésta ha favorecido la creación de políticas para prevenirla y combatirla. Adhikari *et al.* estiman una incidencia global de la sepsis de 19 millones de casos por año, incluyendo aproximadamente 5 millones en Asia, 4 millones en América del sur y 2 millones en la África subsahariana.¹⁴

A continuación se hace un breve recuento de la incidencia global, y se resumen en una tabla los estudios epidemiológicos más importantes.

Estados Unidos

Se han llevado a cabo tres estudios epidemiológicos a gran escala, los cuales han informado incidencia de sepsis, basándose en la metodología de la *Clasificación Internacional de Enfermedades novena edición* (CIE-9), para los principales diagnósticos de alta del hospital; las bases de datos están vinculadas con las bases de datos de la población estatal y nacional del censo en el mismo año, a fin de generar la incidencia basada en la población, con el propósito de identificar los casos con sepsis grave. Los investigadores seleccionaron todos los casos con infección bacteriana y fúngica y diagnóstico de disfunción orgánica aguda que concordaban con los criterios de la CIE-9, que cumplían las definiciones estándar de sepsis y sepsis grave. Martin *et al.* calcularon que la incidencia de sepsis era de 240 casos por 100 000, Dombrovskiy *et al.*, de 134 casos por 100 000 habitantes, mientras que Angus *et al.* calcularon una incidencia de 300 casos × 100 000 habitantes. La tasa de mortalidad informada en estos estudios fue similar, y se concluyó de 37.7% para los casos de sepsis grave.^{2,15,16}

Europa

Alberti *et al.* informaron que de 14 364 pacientes admitidos en servicios de cuidados intensivos europeos (y en algunos canadienses), 2 124 casos correspondieron a sepsis grave. Lo que significa una tasa de 14.7%, con una tasa de mortalidad de 50%. Cuando los autores compararon a los pacientes críticamente infectados y los no infectados, encontraron una enorme diferencia en términos de mortalidad. Mientras que los pacientes no infectados tenían una tasa de mortalidad hospitalaria de 16.9%, los pacientes infectados alcanzaban 53.6%. Un estudio muy grande multicéntrico y observacional denominado SOAP, que comprendió 198 terapias intensivas en 24 países europeos, cuyo objetivo era identificar la incidencia de sepsis en UCI, reunió una muestra de 3 487 pacientes adultos; de ellos se demostró que 1 177 (37.4%) cumplían criterios de sepsis; los investigadores observaron una variación considerable entre países con una fuerte correlación entre la frecuencia de la sepsis y las tasas de mortalidad en cada uno de estos países; un ejemplo claro de esto que en naciones como Suiza con poca incidencia, la mortalidad alcanzó 10%, mientras que en Italia, con una alta incidencia, se reporta una mortalidad de 35%.^{17,18}

Cabe destacar el estudio EPISS del grupo francés cuyo objetivo era dar a conocer cuáles son los factores relacionados con mortalidad de los pacientes con choque séptico evaluados a 28 días, en este estudio multicéntrico, prospectivo, observacional de cohortes se incluyeron todos los pacientes admitidos a la UCI de 14 hospitales universitarios y generales entre el periodo de noviembre de 2009 a marzo de 2011, obteniendo los siguientes resultados: de los 10 941 pacientes reclutados, 1 045 (13.7%) cumplieron con los criterios de choque séptico, en 89% de estos pacientes se requirió de manejo con ventilación mecánica, 27.7% necesitaron manejo con inotrópicos, terapia de reemplazo renal continua en 32.5%, y hemodiálisis intermitente en 19.6%. La mortalidad a los 28 días fue de 42% (625 pacientes), los factores relacionados con mortalidad a los 28 días fueron inmunosupresión (HR 1.63; IC 95%, 1.37-1.96), puntuación de Knaus C/D vs. A/B (HR 1.36; IC 95%, 1.14-1.62). Falla orgánica múltiple SOFA (HR 1.24; IC 95%, 1.21-1.27). Diez años de edad por arriba de la media que fue de 68 años (HR 1.29; IC 95%, 1.20-1.38). Cabe destacar que dos tercios de estos pacientes presentaban neumonía adquirida en la comunidad y más de la mitad, infección urinaria como sitio primario de infección; en este estudio se concluyó

que el choque séptico es frecuente y tiene una elevada mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.¹⁹⁻²⁴

América Latina

Son pocos los datos que existen sobre la incidencia de sepsis en América Latina, el estudio BASES fue el primer estudio epidemiológico llevado a cabo en Brasil, el cual evaluó 1 383 pacientes admitidos de manera consecutiva en cinco UCI de dos grandes regiones de Brasil. La información sobre el SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico e insuficiencia orgánica se recabó conforme a un informe diario, para la cohorte completa la edad media fue de 62.2 años, la tasa de mortalidad general de 28 días fue de 21.8%, considerando 1 383 pacientes; las tasas de densidad de incidencia para la sepsis, sepsis grave, choque séptico fueron de 61.4, 35.6 y 30% por cada 1 000 pacientes días, respectivamente; la tasa de mortalidad de pacientes con SIRS, sepsis, sepsis grave y choque séptico aumentó de manera progresiva de 24.3, 34.7, 47.3 y 52.2%, respectivamente; la principal fuente de infección fue el pulmón o tracto respiratorio. En fechas más recientes la Sociedad Brasileña de Cuidado Crítico ha coordinado un estudio multicéntrico que comprende 75 UCI en diferentes regiones de Brasil. Un total de 3 128 pacientes fueron seleccionados y 521 de ellos fueron diagnosticados como pacientes sépticos (16.7%), la media de APACHE fue de 20% y la media de SOFA fue de 7 puntos, mientras que la tasa de mortalidad global a los 28 días fue de 46.6%. Los porcentajes de mortalidad atribuidos a sepsis, sepsis grave y choque séptico fueron de 16.7, 34.4 y 65.3%, respectivamente.^{25,26}

11

Australia y Nueva Zelanda

Finfer *et al.* evaluaron 5 878 admisiones en 23 UCI multidisciplinarias cerradas de 21 hospitales de Australia y Nueva Zelanda, un total de 691 pacientes, 11.8% por cada 100 admisiones fueron diagnosticados como sepsis grave. En total fueron 752 episodios de sepsis grave. La incidencia calculada de ésta en adultos tratados en UCI, Australia y Nueva Zelanda es de 0.77 por cada 1 000 personas, 26.5% de pacientes con sepsis grave fallecieron, 32.4% murieron a los 28 con diagnóstico de sepsis grave.²⁷

China

Cheng *et al.* evaluaron en 10 UCI quirúrgicas de hospitales universitarios de seis provincias a todos los pacientes que ingresaron del 1 de diciembre de 2004 al 30 de noviembre del 2005, 6 548 pacientes adultos fueron admitidos durante este periodo, se eligieron 3 665 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y 318 (8.7%) desarrollaron sepsis grave, cuando se compararon con pacientes que no la tuvieron. Los primeros tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas en la UCI (3 a 14% vs. 2 a 6% y tasas más altas de mortalidad de 28 días (44.7% vs. 15.5%).¹²⁻¹⁷

México

El estudio de Carrillo *et al.* es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis en nuestro país. Realizaron un estudio multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49 957 internamientos anuales se presentaron 11 183 casos de sepsis (27.3 %), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2 953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas, y 10% hongos. En 60% de las UCI privadas se tenía conocimiento de la SSC, contra sólo 40% de las UCI públicas. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevida en sepsis en los profesionales de la salud es un hecho lamentable.²⁸

Tendencias en incidencia y mortalidad

Existen al menos tres estudios grandes, retrospectivos, sobre sepsis, fundamentados en las bases de datos de la US National Health, como el National Hospital Discharge Survey y el National Inpatient Sample. Estos grupos han concluido que se ha registrado un incremento en la incidencia de sepsis de alrededor de 13.7% cada año, pasando de 82.7/100 000 habitantes en 1979 a 240/100 000 en 2003.²⁹

Diversos factores pueden haber contribuido a este escenario, entre ellos:

- a. *La gran población de ancianos, que a menudo vive con comorbilidades crónicas*
- b. *El incremento de la sobrevivencia en la UCI de pacientes que sufren traumatismo grave o infarto agudo de miocardio, quedando luego predispuestos a infecciones durante su convalecencia*
- c. *La creciente dependencia de procedimientos invasivos para el diagnóstico y tratamiento para una amplia gama de enfermedades*
- d. *El creciente número de enfermedades tratadas con fármacos inmunosupresores*
- e. *El aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos*

De entre los factores que se tiene conocimiento que influyen en la incidencia de la sepsis, las enfermedades crónicas y los procedimientos invasivos se han asociado de manera muy marcada con una predisposición a la infección. Esteban *et al.* encontraron que la sepsis grave era más común en los pacientes con enfermedad renal crónica (46% vs. 27%, $p < 0.004$), enfermedad hepática crónica (43% vs. 27%, $p < 0.03$) y pacientes quirúrgicos (17% vs. 7%, $p < 0.001$), cuando se compararon con pacientes con otras enfermedades.¹⁹

Los pacientes geriátricos tienen un mayor número de enfermedades crónicas, son más susceptibles de verse expuestos a procedimientos invasivos, como la cateterización uretral, y a padecer infecciones. De hecho, 3/5 partes de los pacientes con sepsis son mayores de 65 años de edad, y la incidencia de sepsis en la población mayor de 85 años de edad es de 2 500/100 000, lo cual significa un riesgo relativo de 13.1 (IC 95%, 112.6-14.6) cuando se compara con la población en general.^{29,30-32}

Resulta interesante que algunos estudios han valorado la relación entre etnicidad y sepsis. Dombrovskiy *et al.* encontraron que las personas de raza negra tenían un mayor riesgo de padecer sepsis, en comparación con las de raza blanca, especialmente entre la población adulta (RR 4.35; IC 95%, 3.9-4.8).³²

Los negros con sepsis eran también más jóvenes (edad media de 61.6 ± 0.25 para las personas de raza negra y 72.8 ± 0.11 para las de raza blanca), tenían una probabilidad más alta de ingresar a la UCI (tasa de probabilidad [OR, *odds ratio*], 1.14; IC 95%, 1.07-1.21) y una estancia más prolongada en la UCI (17.9 ± 0.26 días vs. 15.2 ± 0.12 días, $p < 0.0001$). Los adultos mayores han vinculado esta discrepancia a una mayor incidencia de hipertensión y diabetes entre la población de color y una menor cobertura de su póliza

de seguro en este grupo. Sin embargo, Barnato *et al.* encontraron que el riesgo relativo para personas de raza negra seguía siendo de 1.44 (IC 95%, 1.42-1.46) incluso después de la estandarización para los códigos postales, lo cual sugiere que las desigualdades sociales por sí solas no explican esta diferencia.³⁰⁻³²

Algunos grupos han encontrado un mayor riesgo de padecer sepsis en los hombres, como Cheng (64.8% de los pacientes eran varones, $p < 0.01$) y Peelen (57.5% varones), pero otros, como Dombrovskiy, no lograron encontrar esta asociación. Esta cuestión sigue siendo objeto de debate.^{15,33}

Por último, dos grandes estudios encontraron una incidencia creciente de sepsis durante el invierno. Degoricija³⁴ *et al.* en un estudio prospectivo de 6 años de duración llevado a cabo en Croacia, encontraron que sólo 21.3% de los episodios de sepsis ocurrieron en verano, contra 34.4% en invierno ($p = 0.022$). Danaïy, del National Center for Health Statistics (EU), informó que la tasa de incidencia estacional de sepsis grave aumentó en 17.7% en el periodo entre el otoño y el invierno, a 13 y 15.3 casos por 100 000, respectivamente. Ambos grupos encontraron también una más alta mortalidad de casos en invierno: 39 vs. 35.9%, y una OR de 0.42 (IC 95%, 0.2-0.9). Existe una diferencia en la epidemiología de las enfermedades infecciosas entre las diferentes estaciones del año, de manera que las infecciones respiratorias son más comunes en invierno y las infecciones urinarias y abdominales, en verano, y esto podría explicar estos hallazgos; pero los autores no pudieron encontrar evidencia suficiente que apoyara esta teoría, por lo que sugieren que las diferencias encontradas podrían estar relacionadas con una mayor respuesta inmunitaria durante el invierno.³⁴

En lo que respecta a la tasa de mortalidad de la sepsis, ha variado de acuerdo con la presencia de disfunción orgánica. Por ejemplo la mortalidad ha variado de 17.9% para los pacientes sépticos sin disfunción orgánica a 33.7% para aquellos con sepsis grave, y a 72.1% para los pacientes con choque séptico.³⁵

Desde luego la mortalidad total depende de la incidencia de sepsis grave y choque séptico, que es alrededor de 35 a 45% de los pacientes con sepsis. La mortalidad total por hospital para la sepsis es de cerca de 40%, lo que significa cerca de 215 000 muertes anuales en EU y sitúa a este síndrome en el décimo lugar entre las causas de muerte en ese país.²⁹

Martín *et al.* encontraron un descenso en la mortalidad de casos de 27.8 a 17.9% entre 1979 y 2003, pero conforme el número

de pacientes sépticos iba aumentando, la mortalidad se duplicó: de 21.9/100 000 a 43.9/100 000. Dombrovskiy¹⁵ obtuvo resultados similares, con un aumento significativo en las tasas de mortalidad de sepsis grave adaptadas a la edad, de 66.8/100 000 en 1993, a 132/100 000 en 2003 (incremento anual de 5.6%). En contraste con las tasas de mortalidad en hospitalización y basadas en la población, la tasa cruda de defunciones de casos para sepsis grave descendió de 45% en 1993 a 37.7% en 2003 ($p < 0.001$).

Diversas variables independientes se han asociado con la mortalidad de la sepsis.

Barnato³² encontró que ciertos factores en el paciente están relacionados con peores resultados: edad mayor de 34 años (RR 1.43; 1.38-1.49), mayor de 85 años (RR 59; 57-61); sexo masculino, pobreza procedencia urbana, raza negra (muertes por caso 26.1 vs. 24% para varones de raza blanca, $p < 0.0001$). Cheng³³ *et al.* describieron que la gravedad de la enfermedad influye en el resultado, con los siguientes predictores de peores resultados: neoplasia maligna (OR 4.6; IC 95%, 1.8-11.5), infecciones fúngicas (OR 2.2; IC 95%, 1.2-4.2); puntuación fisiológica aguda [APS, *acute physiologic score*] (OR 1.8; IC 95%, 1.5-2.3) y puntuación SOFA cardiovascular (OR 1.6; IC 95%, 1.3-2), y Martin *et al.* encontraron que el número de disfunciones orgánicas estaba fuertemente asociado con la mortalidad (15%, en el caso de ninguna insuficiencia orgánica, a 70% para tres o más insuficiencias orgánicas).³⁴

Por último, Vincent *et al.* han señalado que las tasas de mortalidad podrían variar de acuerdo con los distintos tipos de UCI o los diferentes países.^{35,36}

Si se considera que los pacientes sépticos son de manera progresiva de mayor edad y tienen varias comorbilidades asociadas, incluidas las inmunosupresoras, las tasas de mortalidad más bajas informadas en los años recientes podrían explicarse por un mejoramiento del cuidado de las UCI.

Estados comórbidos y agentes infecciosos

Sin duda alguna los estados comórbidos y los agentes infecciosos de mayor prevalencia son el factor principal de la evolución y comportamiento de la sepsis en cada individuo.

Las enfermedades crónicas o inmunosupresoras se encuentran entre las comorbilidades de mayor prevalencia, incluidas las

siguientes: EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), enfermedades oncológicas y diabetes mellitus (DM). Martin *et al.*¹ advirtieron un incremento en la incidencia de ciertas enfermedades crónicas en los pacientes sépticos de 1979 a 2000: EPOC 5.7 a 12.1%, ICC 8.6 a 18.7%, enfermedades oncológicas 17.1 a 14.5%, VIH 0 a 2%, cirrosis 2.4 a 2.3%, DM 12.1 a 18.7%, y HTA de 7 a 18.6%. Lo mismo pudieron demostrar Danai *et al.*, quienes describieron los cambios siguientes durante el periodo de 1979 a 2003: cáncer 10.6 a 21.7%, ICC 20.7 a 22.2%, EPOC 12.8 a 14.4%, DM 21 a 22.3%, VIH 1.6 a 2.3%, y HTA 19.5 a 21.3%.²⁷

Kumar *et al.*³⁷ describieron los cambios durante el periodo 2000-2007: DM 20.8 a 23.7%, ICC 26.3 a 28.1%, EPOC 20.5 a 21.2%, e insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) 5.5 a 8.7%.

También se ha visto que pacientes con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de adquirir sepsis comparado con los pacientes sin comorbilidades. Wang *et al.*^{38,39} reportan que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica tienen un HR (*hazard ratio*) de 2.43 para cursar con sepsis en comparación con los que no; enfermedad renal crónica (HR 1.99, 1.73-2.29); enfermedad arterial periférica (HR 2.16, 1.58-2.95); y diabetes mellitus (HR 1.78, 1.53-2.07).

La distribución de otras enfermedades entre pacientes sépticos podría estar influida por la raza. Algunos autores han informado que los pacientes sépticos de raza negra, cuando se comparan con los de raza blanca, tenían una probabilidad más alta de padecer VIH (OR 19.6; IC 16.2-23.6), diabetes mellitus (OR 1.97; IC 1.75-2.20), obesidad (OR 1.41; IC 1.14-1.75) y enfermedad renal crónica (OR 0.68; IC 0.63-0.74), traumatismos (OR 0.55; IC 0.43-0.69) o infecciones de vías urinarias (OR 0.73; IC 0.68-0.78).³²

Mayr *et al.*⁴⁰ han encontrado que pacientes de raza negra con sepsis comparado con pacientes de raza blanca tienen mayor probabilidad de desarrollar disfunción orgánica aguda (OR 1.38; $p < 0.001$). Reportan que la raza negra con sepsis comparada con la blanca cursa más frecuentemente con daño renal (46.6% vs. 43.8%, $p < 0.001$) y falla respiratoria (34.4% vs. 30.5%, $p < 0.001$), mientras que la falla cardiaca es más frecuente en la raza blanca (25.5% vs. 22.9%, $p < 0.001$).

La determinación del agente causal de la infección que da lugar a la sepsis es una tarea que exige gran esfuerzo, ya que, dada la gravedad de la enfermedad, el tratamiento dirigido con antibióticos comienza por lo común antes de que se efectúe el diagnóstico apropiado. Diversos autores han informado de tasas de aislamiento del agente infeccioso entre poblaciones con sepsis que van desde 40 a

71.7%. La prevalencia de los agentes infecciosos causales varía según los diversos países y regiones, las instituciones y a lo largo del tiempo, dificultando así la comparación entre los distintos estudios.

No obstante, deben considerarse ciertos puntos de interés, que comprenden lo siguiente:

- a. *La sepsis es principalmente una enfermedad adquirida en la comunidad, no obstante presenta una alta incidencia en hospitales. Las tasas de las infecciones adquiridas en la comunidad varían entre 25%¹¹ y 72.3%.²⁶ Vincent et al.⁴² observaron que 28.8% de los pacientes sépticos que fueron internados en UCI procedían del departamento de urgencias. En el Reino Unido, Majuran et al. han calculado que entre 30 y 50% de los pacientes sépticos tienen su diagnóstico en el departamento de urgencias⁴¹*
- b. *Los lugares de infección varían dependiendo de si la infección se adquiere en el hospital o en la comunidad. Esteban et al.³⁵ han informado que los sitios de infección más comunes entre los pacientes con sepsis adquirida en la comunidad son vías respiratorias (56%), vías urinarias (20%) y el tubo digestivo (13.5%). Este perfil cambia para las infecciones adquiridas en el hospital (26% vías respiratorias, 27% gastrointestinales, 24% urinarias-ginecológicas) y para las infecciones adquiridas en las UCI (55% vías respiratorias, 18% vías urinarias y 18% asociadas con catéter)*

17

En conjunto, el principal sitio de infección es pulmonar, que tiene una incidencia de 15.6 a 69%.^{4,8,20,28} Una excepción la conforman los pacientes geriátricos, en quienes el riesgo de infección de vías urinarias por bacterias gramnegativas es mayor (OR 2.5; $p < 0.001$).¹⁸

En el pasado, las bacterias gramnegativas eran el agente de mayor prevalencia que se aislaba en pacientes con sepsis. Debido al desarrollo de nuevos antibióticos con acción en contra de éstas y la creciente población de cepas grampositivas altamente resistentes, el número de infecciones causadas por estas últimas se ha incrementado, año con año, a partir del decenio de 1970, y hoy día la incidencia de ambos tipos de bacterias es similar. Surgen cerca de 200 000 casos de sepsis causada por grampositivos al año, comparado con alrededor de 150 000 casos de sepsis por gramnegativos.^{1,17}

Wang *et al.*³⁸ describen que existen diferencias entre los pacientes que son internados en UCI y aquellos que no, los primeros tienen menos infección por ambos, gramnegativos (18.8 vs. 31.8%, $p < 0.001$) y grampositivos (20.5 vs. 23.8%, $p 0.12$).

En fechas recientes han emergido nuevos organismos como causas importantes de sepsis. El número de infecciones fúngicas que dan lugar a sepsis en EU se ha incrementado de 5 231 casos anuales en 1979 a 16 042 casos en el año 2008 (un aumento de 207%), y en la actualidad las infecciones fúngicas son responsables de 4.6% de los casos de sepsis en EU,¹ 17% en Europa,¹¹ 28.3% en China.¹² De los pacientes sépticos que internan en UCI, 17.3% de los casos se debe a infecciones fúngicas en América del Norte, 15.4% en Europa, 11.8% en Asia, y 8% en Latinoamérica.³⁶ Las especies *Candida* se han informado como el principal hongo de todas estas series.

La tasa de infecciones polimicrobianas también se ha incrementado: 4.7% en EU,¹ 18% en Europa, 11%, 43.7% en China,¹² y 3.6% en Corea del Sur.¹³ Igualmente, ha incrementado la incidencia de infecciones por enterobacteria resistentes a carbapenémicos, teniendo como mayor factor de riesgo el número previo de exposición a antibiótico. Comparado con aquellos pacientes con infección por enterobacteria susceptible a carbapenémicos, el OR es de 1.43 (1.19-1.72), 2.05 (1.70-2.47), y 2.93 (2.43-3.53) para previa exposición a 1, 2 y \geq antibióticos, respectivamente.⁴³ En Latinoamérica también ha aumentado la frecuencia de organismos productores de betalactamasa con espectro extendido (BLEE) en infecciones adquiridas en la comunidad.⁴⁴

Complicaciones y costos

En los países de altos ingresos los costos del personal médico corresponden a 46.4 a 56.1% del total del presupuesto de la UCI, mientras que los costos de fármacos de 15.6 a 21.7%, pruebas de diagnóstico de 17.9 a 20.4% y procedimientos invasivos de 3.0 a 6.6% del total.³¹ Los pacientes sépticos pueden requerir soporte de alta tecnología, como fármacos vasoactivos, terapia renal de reemplazo, ventilación mecánica. Con todo, el análisis de costos realizado en pacientes sépticos en UCI ha concluido que 51% de los costos del tratamiento están relacionados con el personal.² Los costos están calculados sobre una base diaria, razón por la cual el principal determinante de los costos de la UCI es la duración de la estancia. Asimismo, las disfunciones orgánicas son responsables de días de estancia (DDE) más largas en la UCI y de tratamientos más costosos. Por ende, resulta lógico valorar ambos parámetros juntos. La incidencia de insuficiencias orgánicas en diferentes estu-

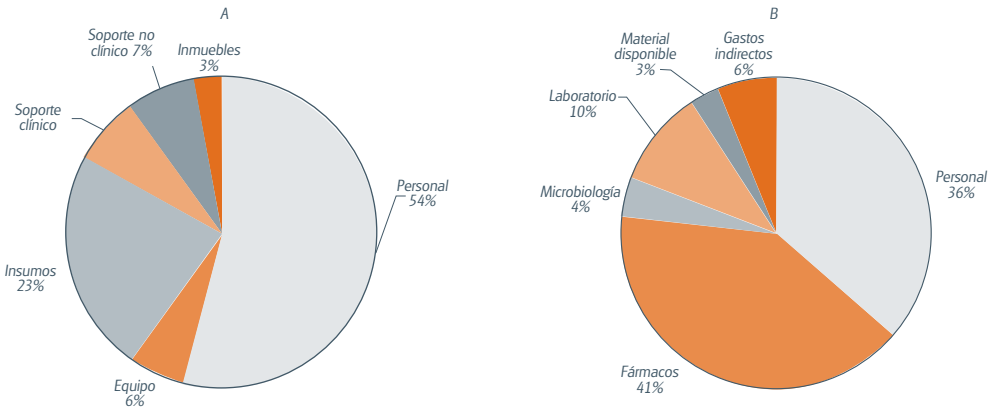


Figura 2.1. Distribución de los costos del tratamiento en la UCI del paciente promedio (A) y del paciente con sepsis (B).

Fuente: adaptado de Burchardi, et al.

dios sobre pacientes sépticos será de gran importancia estudiarlas (Figura 2.1).

En conjunto, 33.6%³⁵ de los pacientes sépticos desarrollarán alguna insuficiencia orgánica, pero esta cifra puede llegar a ser de 73.6% cuando sólo se valoran pacientes sépticos críticamente enfermos.⁴⁴ Las disfunciones orgánicas más prevalentes son la respiratoria (28.4%), cardiovascular (25.3%), renal (23.1%) y hematológica (20.6%).^{35,39} Conforme la edad y el número de comorbilidades en los pacientes con sepsis aumentan, el número de insuficiencias orgánicas también se incrementa. En EU, la proporción de pacientes que tuvieron sólo una disfunción orgánica disminuyó de manera constante de 72.4% en 1993 a 58.2% en 2003,³ y en la actualidad, la mayoría de las series realizadas en un ambiente de la UCI tiene más de 50% de los pacientes con más de una disfunción sistémica. En los países de altos ingresos el costo medio diario de la UCI oscila entre 927 y 1 835 dólares,^{5,42} pero puede llegar a ser de \$3 737 dólares para los pacientes con sepsis grave.³⁷ La duración media de la estancia en la UCI de un paciente con sepsis es de alrededor de 19.6 días en la mayoría de los estudios, que arrojarían un costo esperado de 22 800 dólares por paciente.⁴

En una revisión reciente acerca de los aspectos económicos de la sepsis, se han reportado los costos de la UCI por cada paciente séptico en diferentes países. Los costos varían de \$11 474 dólares en Canadá,³⁸ a \$26 820 dólares en EU,³⁷ lo cual significa que alrededor de \$16.7 billones de dólares⁴⁵ se gastan anualmente en el

manejo de la sepsis en las UCI estadounidenses. Los costos son también altos en los países de medianos y bajos ingresos. Sogayar *et al.*⁴⁶ han valorado los costos en la UCI de los países con sepsis en 21 servicios mixtos en Brasil, y encontraron una DDE media de 10 días (5 a 13), con un costo diario en la UCI de \$963 dólares, lo que arrojó un costo total de \$9 632 dólares por paciente, divididos en tres grupos: dispositivo de soporte clínico \$2 607 dólares (30.5%), insumos \$3 389 dólares (36.1%), personal médico \$2 138 dólares (20.9%). Los costos diarios medios de los pacientes que no sobrevivieron fueron más altos que los de los pacientes que sí sobrevivieron durante su estancia en la UCI. Cheng *et al.*¹² recabaron datos de 10 UCI en China y encontraron una media de DDE de 7 días (3 a 14), con una media de costo hospitalario de \$11 390 a \$11 455 dólares por caso (costo medio por caso por día en el hospital, 401 a 502 dólares).⁴⁷⁻⁵⁰

Hay algunas estrategias para reducir estos costos. Existen datos extensos que muestran que los pacientes que sobreviven a las sepsis tienen estancias en la UCI más cortas y en consecuencia menores costos que los sobrevivientes. Majuran y Wang^{38,41} concluyeron que la mayoría de los pacientes con sepsis muestran signos de sepsis a su ingreso en el departamento de urgencias y que permanecen ahí cerca de 5 h antes de ser enviados a una UCI. Puesto que las primeras horas de la sepsis son cruciales, debería hacerse el mayor esfuerzo a fin de mejorar el cuidado en urgencias y optimizar la colaboración entre urgencias y la UCI. Otra opción podría consistir en crear unidades de complejidad media, a las que se pudiera remitir a los pacientes desde la UCI, antes de ir a una sala del hospital. En el trabajo original de Angus, los pacientes tratados tempranamente fuera de la UCI tenían DDE más cortas (15.6 vs. 23.3 días) y costos más bajos (13 900 vs. 29 900 dólares).¹⁶

Conclusión

La sepsis es una enfermedad común y mortal, con una alta carga social y económica. La enfermedad se ha vuelto más común, con más complicaciones y agentes infecciosos más resistentes. No obstante, la tasa total de mortalidad entre los pacientes con sepsis está descendiendo, mientras que los costos del manejo de la sepsis están incrementándose. El conocimiento de la epidemiología de la sepsis

permite al clínico detectar los pacientes con más alto riesgo de padecer sepsis y al individuo séptico con más alto riesgo de padecer complicaciones, lo cual mejora el cuidado del paciente y reduce los costos. La implementación de estrategias basadas en evidencia podría reducir tanto las tasas de mortalidad como los costos.

Referencias

1. <http://www.sepsisalliance.org>
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546–54.
3. Linde ZWT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection and society. *Crit Care*. 2004;8:222–6.
4. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34:15–2.
5. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States. 2000. *JAMA*. 2004;291:1238–45.
6. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care*. 2009;13:R28.
7. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:695–701.
8. Van Dillen J, Zwart J, Schutte J, Van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:249–54.
9. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28: S3–9.
10. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31:2332–8.
11. Andreu-Ballester JC, Ballester F, Gonzalez-Sanchez A, Almela-Quilis A, Colomer-Rubio E, Peñarroja-Otero C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community, 1995–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:630–4.
12. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007;35:2538–46.
13. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. 2010;138:298–304.

14. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376:1339–46.
15. Dombrovskiy VY, Martin AA, Suderran J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35:1244–50.
16. Angus DC, Linde ZWT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
17. Alberti C, Brun BC, Burchardi H, Martin C, Goodman S. Epidemiology of sepsis and infection in UCI patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108–21.
18. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinart K. Sepsis occurrence in acutely III patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–253.
19. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC. The epidemiology of septic choque in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care*. 2013;17:R65 doi:10.1186/cc12598. (This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Copyedited and fully formatted PDF and full text [HTML] versions will be made available soon).
20. Karlsson S, Varpula M, Roukonen E, Pettila V, Parviainen I. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in UCI-treated adults in Finland: the FINNSEPSIS study. *Intensive Care Med*. 2007;33:435–43.
21. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1991. *Crit Care*. 2004;8:180–4.
22. Brun BC, Meshaka P, Pinton P, Rodie TP, Vallet B. EPISEPSIS study: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:580–8.
23. Van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, Van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care*. 2004;8:153–62.
24. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H. Epidemiology of sepsis in Germany results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007; 33:608–18.
25. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL. Brazilian sepsis epidemiological study. BASES study. *Crit Care*. 2004; 8:R250–61.
26. Sales JR JAL, David CM, Hatum R, Souza PSP, Japiassu A. Grupo de estudo de sepsis do fundo AMIB, Luiz RR. An epidemiological study of sepsis in intensive care units sepsis Brazil study. *Rev Bras Ter Intens*. 2006;18:9–17.
27. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G. Adult population-incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:589–96.
28. Carrillo R, Carrillo JR, Carrillo LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009;77:301–8.

29. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA*. 1997;278:234–40.
30. Salvo I, De Cian W, Mussico M, Langer M, Piadena R. The SEPSIS study group: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe Sepsis and septic choque. *Intensive Care Med*. 1995;2: 244–9.
31. Brun BC, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gojun F. Incidence, risk factors and outcome of sever sepsis and septic choque in adults. A Multicenter prospective study in intensive care units. French UCI group for severe sepsis. *JAMA*. 1995;274:968–74.
32. Bernato AE, Alexander SL, Linde ZWT, Angus DC. Racial variation in the incidence care and outcomes of sever sepsis. Analysis of population patient and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:279–84.
33. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007; 35 (11):2538–46.
34. Bates DW, Yu DT, Black E. Resource utilization among patients with sepsis syndrome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(1):62–70.
35. Rangel FM, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117–23.
36. Esteban A, Frutos VF, Ferguson ND, Peñuelas O, Llorent JA. Sepsis incidence and outcome contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284–9.
37. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradier M, Sefer S. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* . 2006;47:385–97.
38. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011;140(5):1223–31.
39. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealey DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*. 2007; 35 (8):1928–36.
40. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealey DM. National estimates of severe sepsis United States emergency departments. *Crit Care Med*. 2007;35:1928–36.
41. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010; 303(24): 2495–503.
42. Majuran M, Clamcy M. Determination of the size of the different sepsis categories presenting to a UK teaching hospital emergency department. *Emerg Med J*. 2008;25:11–34.
43. Peelen L, Keizer NF, Peek N, Sheffer GJ, Van der Voort PHJ. The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in patients

- admitted with severe sepsis a retrospective multicentre cohort study. *Crit Care*. 2007;11:R40.
44. Schmid A, Pugin J, Chevrolet JC. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(7-8):97-102.
 45. Moerer O, Schmid A, Hofmann M. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med*. 2002;28(10):1440-6.
 46. Letarte J, Longo CJ, Pelletier J. Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec. *J Crit Care*. 2002;17(1):39-49.
 47. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmaco*. 2008;26:425-34.
 48. McLaughlin AM, Hardt J, Canavan JB. Determining the economic cost of ICU treatment: a prospective "micro-costing" study. *Intensive Care Med*. 2009;35:2135-40.
 49. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin*. 2012;28:57-76.
 50. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical Care Medicine*. 2012;40(2):754-61.

SEPSIS - SÍNDROME SÉPTICO

*Luis Eduardo Sanabria R.
Edgar Celis Rodríguez
Kevin Fernando Montoya*

3

Introducción

25

El término sepsis se origina del vocablo griego *sepo* que significa putrefacción. Dicho término se comenzó a utilizar mucho antes que se relacionara a la infección con los microorganismos. Ya en el modelo hipocrático de salud-enfermedad se habían usado los términos “pepsis” al hacer referencia a la digestión de alimentos y “sepsis” para referirse al fenómeno de putrefacción, con descomposición y formación de pus. El término choque viene del francés, que significa “colisionar con” y empezó a usarse en el año 1700, sin distinguir una causa específica.¹

Se define síndrome séptico al conjunto de signos y síntomas desencadenados por un fenómeno infeccioso que se caracteriza por una respuesta deletérea y exagerada, generalmente atribuida a una excesiva liberación de citocinas y mediadores de SIRS. Es un proceso fisiopatológico complejo, continuo, altamente individualizado y dinámico en donde existe interacción entre patógeno y huésped; por parte del patógeno participan sus diferentes factores de virulencia y cantidad del inóculo; del huésped participan fenómenos como la respuesta neuroendocrina, las señales proinflamatorias y antiinflamatorias, las apoptósicas y los elementos de la coagulación, situación ésta que de no ser controlada generará en disfunción orgánica múltiple (DOM), falla orgánica múltiple (FOM) y muerte.¹⁻³

Reseña histórica

Steven Opal, en las Clínicas de Cuidado Crítico de 2009, realiza un análisis retrospectivo documentado, momentos que marca-

ron un hito en el tema y hacen parte de la historia de la medicina. Se describe a continuación los hechos más importantes que deben mencionarse. Desde que el *homo sapiens-sapiens* pobló la tierra hace tres millones de años, siempre ha tenido el riesgo de morir por infección, su estilo de vida predador en las llanuras africanas y la pérdida de su vello corporal fueron factores de riesgo para lesiones y cortaduras en la piel que generaban infecciones. Este problema se exacerbó cuando el hombre dejó su vida nómada y comenzó a sembrar plantas y domesticar animales. Inició entonces la vida en sociedad, se multiplicaron y aparecieron problemas de salud pública como el mal manejo de las excretas y basuras, aparecen las epidemias, zoonosis, infestación de roedores y mutación de infecciones que inicialmente enfermaban a animales y que después generaron enfermedades en el hombre.²

Hacia el año 1493 se presenta la epidemia de sífilis vivida en Europa, específicamente en Italia. Fracastorius escribió el poema *Syphilissive de morbo gálico* (1530), donde explica una enfermedad que denomina sífilis a causa del nombre del protagonista (Sifilo) y en su texto “De Contagione” (1546) describe la primera gran epidemia documentada en la literatura y en los libros de historia. El autor se anticipa mucho a la explicación de los mecanismos de contagio, habló hipotéticamente sobre las pequeñas partículas o esporas que se transmitían persona a persona y que generaban infección.²

Cómo no nombrar a Ignaz Semmelweis, obstetra húngaro, quien usó en 1847 el método epidemiológico para demostrar que el simple hecho de lavarse las manos con solución a base de cloro prevenía la fiebre puerperal. Desafortunadamente esto lo pensó antes que la teoría germen-enfermedad fuese elaborada y aprobada por lo que su hipótesis fue refutada y rechazada. Él narró que en las manos de los obstetras estaba la causa de la fiebre puerperal. Por causa del rechazo de sus postulados entró en terrible depresión y murió en un hospital psiquiátrico; la causa de su muerte: sepsis de tejidos blandos secundaria a heridas y cortaduras en sus extremidades tratando de escapar de dicho asilo.²

John Snow (1813-1858), cirujano británico, fue el primero en proponer que el cólera era transmitido por el agua y los alimentos contaminados. Descubrió además el foco de infección, en un tanque de agua contaminado; sorprendiendo en su tiempo al aislar dicho foco contaminante y reducir asombrosamente la epidemia.²

Aparece la famosa teoría “germen-enfermedad” por Luis Pasteur, quien además desarrolló técnicas de esterilización y pasteurización de la leche y sus productos disminuyendo así la contaminación de

dichos alimentos. Por la misma época comienza a desarrollar los bosquejos de las vacunas (ántrax y rabia).²

Joshep Lister promulga la esterilización de los equipos usados en cirugía, así como el uso de ropa quirúrgica para prevenir la infección. Koch describe el proceso natural de la infección e identifica el bacilo *anthracis*; la micobacteria tuberculosis y *Vibrio cholerae*. Paul Ehrlich (1854-1914) comienza a hablar de inmunidad pasiva y activa y su actividad contra la infección. Desarrolló técnicas para titular anticuerpos y creó el primer quimioterapéutico para la sífilis (compuesto 606 salvarsan). Richard Pfeiffer habla por primera vez del principio endotóxico de las bacterias gramnegativas y su rol como toxina letal.²

Las guerras que ha vivido la humanidad tienen una relación con la historia de la sepsis. Gerhard Damagk (1895-1964) descubre un tratamiento efectivo para la gangrena gaseosa, enfermedad muy común en la Primera Guerra Mundial. Analiza el potencial terapéutico de las sulfas como agente antibacteriano (prontosil) a la que denominó “la droga maravillosa”. Dicha molécula sirvió para la evolución de los medicamentos antituberculosos.²

Alexander Fleming descubre la lisozima, péptido antimicrobiano del sistema inmune innato. En 1928 demostró el potencial antibacteriano del *penicillium notatum*. James Watson, Francis Crick y Rosalind Franklin descubren y describen las tres estructuras antiparalelas en doble cadena del DNA. Elie Metchikoff describe los procesos de fagocitosis y defensa celular. Sir William Osler (1849-1919) fue el primero que apreció que la muerte por infección sistémica (sepsis) era resultado de una exagerada y desordenada respuesta del hospedero inducida por el patógeno.²

27

Epidemiología

La sepsis severa y el choque séptico son de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Así aparece documentado en el estudio prospectivo EPISEPSIS, realizado en países como Francia, Australia, Nueva Zelanda y Gran Bretaña. Dicho estudio mostró una incidencia de 51 a 100 casos por cada 100 000 habitantes; aunque dejaron claro que dicha situación varía de región en región.³ En Estados Unidos (EU) en el periodo 1979-2000 se evidenció un incremento anual de la incidencia de sepsis de 8.7%, es decir, 164 000 casos (82.7 casos por 100 000 habitantes) a casi 66 000 casos (240.4 por 100 000 habitantes). Sin embargo el aumento de la incidencia no

impactó en el aumento de la mortalidad, por el contrario se demostró una disminución de la mortalidad intrahospitalaria de 27.8 a 17.9%.⁴

En Francia, en 22 hospitales durante ocho años (1992-2000) hubo un aumento de la incidencia de choque séptico, incrementando de 8.2 por 100 admisiones en 1993 a 9.7 por 100 admisiones en el 2000.⁵

Está demostrado que las infecciones en UCI se producen por microorganismos multirresistentes, afectando a más de 20% de los pacientes, lo que resulta en una mortalidad mayor a 30% y generando altos costos. Lo preocupante es que las infecciones extrahospitalarias están presentando igualmente patrones microbiológicos de alta resistencia (*S. aureus* meticilinoresistente de la comunidad, bacterias gramnegativas inductoras de betalactamasa de espectro extendido).⁶

El estudio EPIC II evaluó 14 414 pacientes en 1 265 UCI en 75 países. En este estudio se encontró que 51% de los pacientes estaban infectados y 71% estaba recibiendo antibióticos. La infección más frecuente fue la de origen respiratorio (64%). Los cultivos fueron positivos en 70% de los casos. De este aislamiento microbiológico 62% de los casos fueron microorganismos gramnegativos, y gram-positivos en 47%, hubo aislamiento de hongos en 19% de los casos.⁷

En América Latina los resultados de los estudios son extremadamente heterogéneos; problemas como el diseño del estudio, la población estudiada, el tamaño de la muestra, la variabilidad de la búsqueda de objetivos y seguimiento fueron las dificultades más comunes. Otra de las dificultades existentes es que no se sigue una misma definición de sepsis, produciendo una estimación imprecisa sobre la magnitud del problema. Un estudio latinoamericano reconocido se hizo en Brasil, mostró tasas de sepsis, sepsis severa y choque séptico de 61.4, 35.6 y 30 por 1 000 días/paciente. El principal sitio de infección fue el tracto respiratorio, no se efectuó ningún análisis de perfiles microbiológicos.⁸

En Colombia existen actualmente tres grupos que monitorean el comportamiento de la sepsis (GREBO, GRUVECO, CIDEIM) que se encargan de la vigilancia de los aislamientos microbiológicos en los diferentes hospitales del país, pero sin una relación directa con el perfil de infección en cuidados intensivos. En el año 2010 se publicó el primer estudio EPISEPSIS COLOMBIA, evidenciando en 826 pacientes 51% de procesos infecciosos extrahospitalarios, 5.33% hospitalarios y 43.7% en UCI. Los diagnósticos más frecuentes: neumonía (29.54%), infección intraabdominal (18.16%) e infección de vías urinarias (11.62%). En UCI predomina *E. coli* en peritoneo (29.3%) y orina (52.9%) y en pulmón y sangre *S. aureus* (32.4%) y *Klebsiella pneumoniae* (15.7%).⁹

En conclusión, cuando se habla de sepsis en la actualidad y se revisa la literatura, se encuentran múltiples estudios y consensos que permiten entender mejor el proceso fisiopatológico. Hay pautas de manejo soportadas con evidencia y un mejor entendimiento de la complejidad de la fisiopatología, la variedad de presentación clínica y la severidad, así como las múltiples opciones terapéuticas disponibles, no siempre de eficacia comprobada, lo que hace que el éxito en el manejo sea difícil de alcanzar. Un manejo temprano, asociado con un diagnóstico y abordaje multifocal, organizado y simultáneo, en donde se priorice una terapia dirigida por metas, el uso de antibióticos lo más temprano posible cuando esté indicado el control rápido del foco infeccioso, el inicio de inmunoglobulina o esteroide cuando sea necesario, el soporte ventilatorio con bajos volúmenes (ventilación protectora) y abortar el proceso inflamatorio lo más temprano posible ha disminuido la mortalidad a 28 días en 28 y 35%.¹⁰

29

Definiciones

En 1991 se llevó a cabo un consenso mundial con la participación de la Sociedad Estadounidense de Cuidado Crítico y de Cirugía del Tórax, se definió el SIRS y los diferentes componentes de la sepsis; se aclararon los términos sepsis, sepsis severa y choque séptico y se dejó clara la definición del componente de DOM. Dichas definiciones se revisaron en el año 2001 donde además del SIRS para explicar el fenómeno infeccioso se adicionaron variables generales, inflamatorias, hemodinámicas y variables de DOM. Todas éstas como criterios diagnósticos de sepsis aclarando que ninguno de los signos que se ven en el Cuadro 3.2 debería usarse en neonatos o niños ya que para esta población se usan variables diferentes.

Es bueno aclarar que el SIRS no es específico de infección; otras patologías, muy comunes en cuidado intensivo y de manejo del cirujano general pueden debutar con respuesta inflamatoria sistémica y no necesariamente tratarse de una patología infecciosa, a saber: pancreatitis, trauma, quemaduras, hemorragia gastrointestinal y otras como infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, síndrome de embolia grasa, insuficiencia suprarrenal aguda, diuresis forzada, reacciones transfusionales y embolismo de líquido amniótico.¹¹

Concepto PIRO

El síndrome séptico se manifiesta de manera distinta en cada individuo que afecta, es así como un mismo germen infeccioso puede ser modulado

por el sistema inmunológico de un huésped determinado, pero ese mismo germen puede generar rápidamente un síndrome de DOM en un individuo y, ante tal situación, se ha llegado a concluir que la sepsis no es un *continuum* sino un conjunto de variables, algunas modificables y otras no, y ante dichas situaciones se realiza una estadificación similar a la clasificación TNM usada en el cáncer, identificando a la vez marcadores de severidad que buscan implementarse. Nace entonces el concepto PIRO que busca analizar dichos objetivos y que evalúa diferentes variables de manera individual, objetivizando el diagnóstico y manejo de la sepsis.¹²

P: se refiere a predisposición genética. Donde son analizadas variables como la genética, la cultura, enfermedades previas, edad y sexo.

I: se refiere a infección. En él básicamente se analiza el sitio de infección y extensión. En este ítem se analiza el resultado de los cultivos, el tipo de microorganismo aislado, la sensibilidad a los antibióticos y las diferentes imágenes que para ubicar el sitio de infección se necesitan.

R: se refiere a la respuesta del huésped a la infección. Esta respuesta puede ser atenuada por el sistema inmunológico o exagerada en cuestión de horas en donde lo característico es la falla a la respuesta que el sistema inmunológico realiza tratando de bloquear el fenómeno inflamatorio. Se analiza entonces la presencia de SIRS, respuesta antiinflamatoria compensatoria y respuesta antagónica mixta, los diferentes marcadores y cambios hemodinámicos que esos marcadores de la inflamación generan, inducido lógicamente por las diferentes citocinas que participan en el fenómeno de sepsis.

O: se refiere a la presencia de falla orgánica multisistémica. En este ítem se evalúa además del monitoreo hemodinámico y las diferentes definiciones del síndrome DOM, escalas de severidad como el APACHE, el SOFA y el MODS con sus diferentes marcadores.

Este concepto está por aprobarse y se aproxima a un enfoque más individualizado con respecto al diagnóstico de evolución y pronóstico del proceso séptico en general.¹³

Fisiopatología

Ante una agresión infecciosa el huésped puede responder de tres maneras diferentes, situaciones éstas que se han estudiado ampliamente y que aparecen descritas en los artículos de referencia. La respuesta parece depender de la estirpe del linfocito T que sea estimulado: sin

ese linfocito Th1 la respuesta preponderante es SIRS, si la respuesta está a cargo del linfocito Th2 la respuesta preponderante será el CARS (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria) pero si existe un equilibrio entre los componentes inflamatorios y antiinflamatorios la respuesta preponderante será MARS (síndrome de respuesta antagónica mixta). Quiere decir entonces, que el componente infeccioso puede estar presente aun en ausencia de los signos clásicos de respuesta inflamatoria sistémica que conocemos y que tan claramente se anuncia en el Cuadro 3.1, pero que pueden generar confusión ante su inadecuada especificidad.¹⁴ Por eso debemos familiarizarnos con los otros dos conceptos. Ahora bien, cualquiera de estos tres componentes (SIRS, CARS, MARS) y su manifestación en el enfermo se relacionan directamente con el microorganismo infectante y el huésped.

La respuesta del organismo ante la infección en el momento de desencadenar la liberación de diferentes mediadores de la inflamación es mantener la homeostasis, es decir, un balance entre CARS y SIRS, sin embargo esto raramente sucede. La mayoría de las veces predomina la respuesta inflamatoria sistémica y si no logra controlarse de manera efectiva se afecta el aparato cardiovascular y aparece choque y con él se desencadena el síndrome de DOM; por

Cuadro 3.1. Definiciones importantes en sepsis.*

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	Es la respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos manifestada por dos o más de los siguientes criterios: 1. Frecuencia cardiaca > 90/min 2. Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO ₂ < 22 mm Hg 3. Leucocitos > 12 000 mm ³ , < 4 000 mm ³ o > 10% de bandas 4. Temperatura mayor a 38.3 °C o menor a 36 °C
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El diagnóstico requiere por lo menos dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un proceso infeccioso evidente
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica. Hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. Hipoperfusión o anomalías en la perfusión puede incluir (pero no se limita a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental
Choque séptico	Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o una reducción de 40 mm Hg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica. Con anomalías en la perfusión que pueden incluir (pero que no se limita a) acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental
Disfunción orgánica múltiple (DOM)	Función orgánica alterada en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención

* Véase también el Capítulo 19.

el contrario si predomina el CARS lo característico es que haya supresión del sistema inmune con inducción de apoptosis o muerte celular programada.

En sepsis, la explicación fisiopatológica sigue siendo extremadamente compleja. En ésta participan componentes proinflamatorios, antiinflamatorios, celulares, de la coagulación y de la microcirculación que potencialmente pueden llevar al individuo a DOM y si no recibe un soporte y manejo adecuado, a la muerte.¹⁵ Ya en el concepto PIRO se había enunciado el polimorfismo genético y el rol de la inmunogenética como factores que predisponen a la presencia de sepsis severa, choque séptico y DOM.

La reacción inicial ante un evento infeccioso inicia de la siguiente manera: cuando el sistema inmunológico detecta y aísla un antígeno potencialmente infeccioso desencadena un componente pro y antiinflamatorio generalizado de tipo celular y humoral en donde las primeras células en activarse son los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. Dicho fenómeno sucede en las primeras horas y la interacción de estas células anteriormente enunciadas genera, al liberar sus diferentes componentes inflamatorios, disrupción endotelial y liberación de sustancias a nivel plasmático. Se gesta entonces un proceso inflamatorio secundario en donde las citocinas (interleucinas) y los componentes de la cascada inflamatoria del ácido araquidónico juegan un rol principal. Otras sustancias derivadas propiamente de la disfunción endotelial como el óxido nítrico también hace parte de las diferentes manifestaciones de la falla microcirculatoria que explica el evento de disfunción orgánica asociado con la sepsis. El endotelio activado y disfuncional activa plaquetas, amplifica la cascada de la coagulación y activa el complemento.¹⁶ Es claro entonces que la plataforma de todo este escenario es el endotelio. Dicho órgano pierde de manera significativa su integridad, se desarrolla una microtrombosis generalizada, hay un incremento del cortocircuito sistémico, se disminuye el aporte oxígeno tisular y si no se da un óptimo manejo para evitar las diferentes complicaciones derivadas de la disfunción endotelial hay bloqueo de la cadena respiratoria, generándose hipoxia citopática y aparece entonces el tan temido síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial (Figura 3.1).

Rol del patógeno

Cada participante en el fenómeno de sepsis juega un papel fundamental. La inmunidad innata tiene la capacidad de reconocer señales pro y antiinflamatorias así como de transducción derivadas pro-

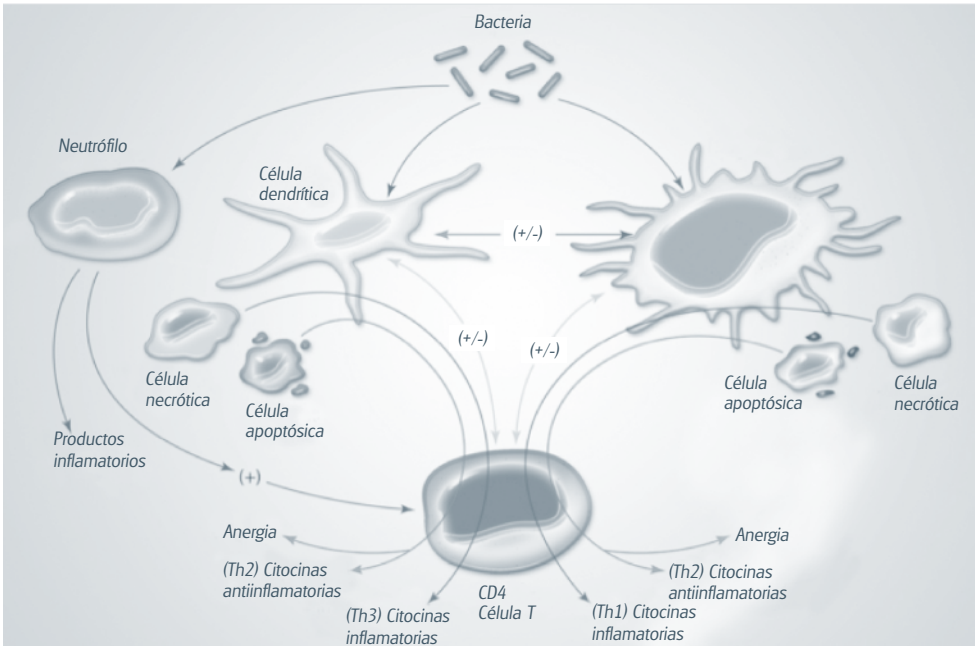


Figura 3.1. Respuesta a patógenos que implica "comunicación cruzada" entre células inmunes. (Modificado de *N Engl J Med: The pathophysiology and treatment of sepsis*.)¹⁷

piamente del germen infectante, aparecen entonces las siguientes definiciones que son importantes para entender adecuadamente el rol del patógeno:¹⁸

PAMP (patrones de reconocimiento asociados con el patógeno): se refiere a los diferentes componentes dependientes del germen infectante, a saber: lipopolisacárido, flagelina, ácido lipoteicoico, galactomanosa, capaces de desencadenar una respuesta defensiva de tipo celular y/o humoral.

DAMP (daños moleculares asociados con el microorganismo): se refiere al daño tisular realizado por las diferentes proteínas bacterianas, bien sea a nivel intracelular o extracelular. Estas proteínas antigénicas son expresadas o liberadas después de la lesión tisular y son dependientes del microorganismo infectante (proteína del choque tóxico, fragmentos del ácido hialurónico y componentes nucleares y mitocondriales de la bacteria).

Para tales patrones de reconocimiento el sistema inmune tiene sus propios receptores que poseen la capacidad de reconocer dichos patrones enunciados anteriormente. Estos receptores, denominados TLR (*Toll like receptors*), se encuentran en la membrana celular, en

el citoplasma o en el núcleo, cada uno con una estirpe diferente que viene siendo estudiada y diferenciada y que se especializa en una molécula específica, bien sea del germen infectante o de la sustancia que potencialmente dicho germen puede liberar¹⁹ (Figura 3.2).

Una vez que estos receptores entran en contacto con el componente bacteriano o la sustancia liberada por la bacteria, se producen una serie de señales de transducción intracelular que tienen como objetivo activar genes y proteínas encargadas de sintetizar y liberar citocinas y otros mediadores de la inflamación no relacionados con las citocinas, afectando de esta manera la coagulación, generando disfunción endotelial, mayor vasodilatación con aumento de la permeabilidad capilar, edema, fenómeno del tercer espacio y predisponiendo además a que haya alteración de la deformabilidad de los leucocitos. Los TLR son proteínas transmembrana ricas en leucinas con dominios intra y extracelulares cuyo objetivo es iniciar la respuesta inmune innata y regular la respuesta inmune adaptativa a la infección. Ya se sabe que el receptor TLR2 es específico para lipoproteí-

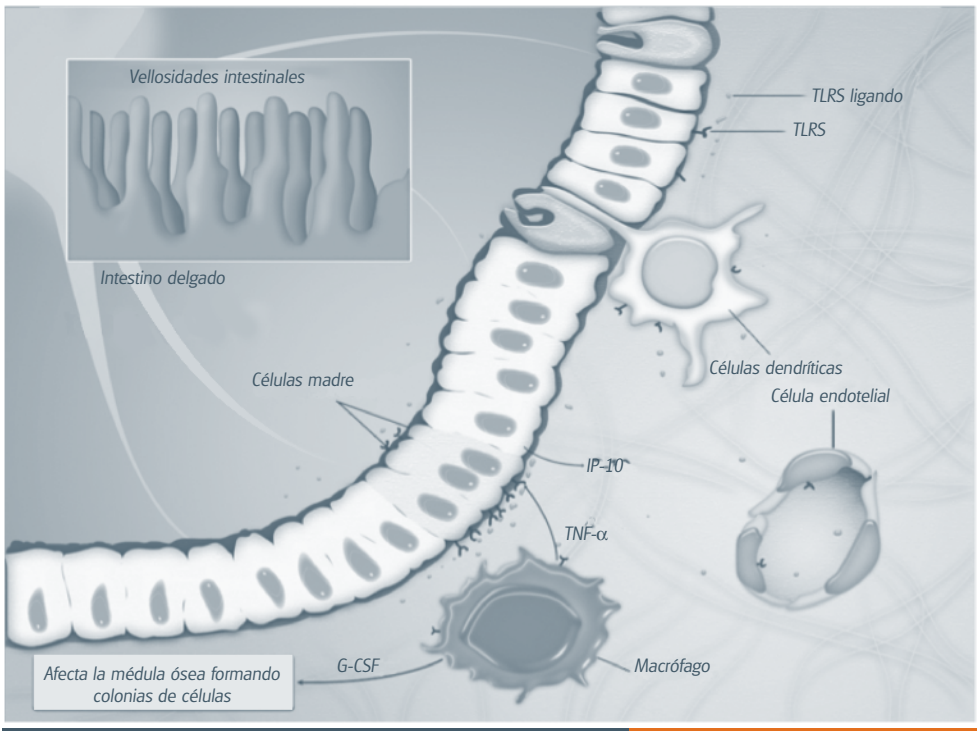


Figura 3.2. Células presentadoras de antígeno y su relación con los receptores Toll like (TLR). (Modificado de *N Engl J Med: Harnessing the power of bacteria to protect the gut*.)²⁰

nas y ácido lipoteicoico, el TLR9 es específico para DNA bacteriano, el TLR4 para detectar la función del lipopolisacárido y el TLR5 para detectar flagelina. Los componentes bacterianos son potentes inductores de la respuesta inmune y de acuerdo con el tipo de patógeno, la expresión de genes del sistema inmune innato, del tamaño del inóculo y del sitio de infección ésta va a ser mayor o menor.²¹

Factores de virulencia asociados con el patógeno

El germen tiene diferentes estrategias que lo hacen en un momento determinado más o menos patógeno. Se enumeran brevemente dichas características.

Adhesinas: son proteínas o productos bacterianos que bien pueden ser parte integral de la bacteria o ser secretados por el mismo microorganismo. Permiten la adherencia de la bacteria a las fibras de colágeno del huésped.

Flagelos, fimbrias o pilli: apéndices de la bacteria que juegan un papel de movilidad. Hacen parte del componente de matriz extracelular de la bacteria.

35

Factores de evasión del sistema inmune

1. *Antifagocitosis:* por inhibición de la opsonización, por encapsulamiento de la bacteria, o por variaciones antigénicas en la superficie, o bien, por la capacidad de la bacteria para inducir apoptosis
2. *Formación de biofilmes:* se define biofilm a un componente formado por matriz de lipopolisacárido que encapsula colonias de bacterias enteras y las protege contra fagocitosis y el efecto antibiótico. Tejido necrótico y cuerpos extraños proveen condiciones óptimas para la formación de biofilmes²²

Factor nuclear kappa beta

Es un factor de transcripción que modula y expresa muchos de los eventos del SIRS asociado con sepsis. Tiene relaciones con ciertas proteínas que activan su función, a saber: p50, p105, p52, p100, p65, Rel A C Rel. Dentro de éstos, la familia Rel es importante en la inflamación desencadenada por sepsis. En ausencia de activación tisular, el factor nuclear kappa beta (FN κ β) se encuentra en forma latente en el citoplasma, pero ante una noxa que active ciertas pro-

teínas como la proteína MyD88, se genera una reacción en cadena con activación y translocación del factor a lugares específicos del genoma, activando genes proinflamatorios. “Del grado de activación del FNκβ en pacientes sépticos dependerá la respuesta inflamatoria y, por ende, el resultado y pronóstico del paciente”²³ (Cuadro 3.2).

Disfunción celular en sepsis

Las diferentes células del sistema inmune cumplen un rol fundamental en la respuesta a la sepsis y en el resultado final: mejoría o muerte. Analicemos las diferentes células del sistema inmune y su rol en sepsis.

Disfunción del neutrófilo. El neutrófilo es una célula clave del sistema inmune innato. Son las primeras células en llegar al sitio de infección. Destruyen patógenos por factores coordinados entre adhesinas, quimiotaxis y fagocitosis. En sepsis severa se pierde la regulación del neutrófilo, se altera su tiempo de vida media y genera mayor disfunción endotelial, con alteración de la fagocitosis y perpetuación del daño endotelial.²⁴

Disfunción del linfocito. El linfocito juega un rol importante en muchas de las manifestaciones clínicas de los pacientes sépticos, en especial de su estirpe CD4, está bien descrito el papel que juega el linfocito Th1 (*helper 1*) y el linfocito Th2 (*helper 2*) con respecto a la aparición de SIRS o CARS, como ya se mencionó; por vía Th1 la respuesta será SIRS, ya que es gobernado por citocinas proinflamatorias y el resultado final será necrosis celular; contrario a lo que sucede con la respuesta Th2 en donde gobiernan las citocinas antiinflamatorias, la respuesta es anergia y la muerte celular no será por necrosis sino por apoptosis. Es precisamente esta vía la que genera en los linfocitos una muerte apoptótica acelerada, con depleción de linfocitos y pérdida de regulación y función de las células T.²⁴

Síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial

Uno de los grandes interrogantes con respecto al fenómeno de sepsis es: ¿cuál es el fenómeno fisiopatológico final que lleva a que los pacientes fallezcan? Una de las primeras hipótesis fue la presunción de una muerte celular masiva, sin embargo, cuando se hicieron autopsias buscando este patrón, la presencia de este fenómeno fue infrecuente, parece más bien ausente, concluyendo que los daños son funcionales y no anatomopatológicos. Sin duda uno de los fenómenos principales de fallo celular es en sí la incapacidad de la célula

Cuadro 3.2. Criterios diagnósticos de sepsis.*

Infección documentada o sospechada y algunos de los siguientes parámetros:

Variables generales

- Fiebre (temperatura > 38.3 °C)
- Hipotermia (temperatura < 36 °C)
- Frecuencia cardiaca < 90 min o < 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance hídrico positivo (> 20 mL/kg por más de 24 h)
- Hiperglucemia (glucemia > 120 mg/dL o 7.7 mmol/L en ausencia de diabetes)

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (cuenta WBC $> 12\ 000$ mm³)
- Leucopenia (cuenta WBC $< 4\ 000$ mm³)
- Cuenta de WBC normal con más de 10% de formas inmaduras
- Proteína C reactiva plasmática > 2 desviaciones estándar del valor normal
- Procalcitonina plasmática > 2 desviaciones estándar del valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o un descenso de la PAS > 40 mm Hg en adultos o < 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad)
- SvO₂ mixta $> 70\%$. (El valor normal de éste en niños oscila entre 75 y 80%)
- Índice cardiaco > 3.5 L/min. (El valor de éste en niños oscila entre 3.5 y 5.5)

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Oliguria aguda (gasto urinario < 0.5 mL/kg/h al menos por 2 h)
- Aumento de la creatinina > 0.5 mg/dL
- Anormalidades de la coagulación (INR > 1.5 o PTT > 60 s)
- Íleo (en ausencia de obstrucción intestinal)
- Trombocitopenia (cuenta de plaquetas $< 100\ 000$ mm³)
- Hiperbilirrubinemia (BT > 4 mg/dL o 70 mmol/L)

Variables de perfusión tisular

1. Acidosis láctica (> 1 mmol/L)
2. Disminución del llenado capilar o piel marmórea

* Véase también el Capítulo 19.

37

para producir y administrar la energía, esta situación entonces se manifiesta como un fallo mitocondrial. El fenómeno se inicia como una incapacidad de las células para usar el oxígeno. Disminuyendo la expresión de proteínas mitocondriales, generando cambios en la permeabilidad mitocondrial y en este contexto, no importa cuánto oxígeno supla a los tejidos, simplemente no es utilizado. Se alteran primero las células que tienen alta demanda de energía, hay aumento de la producción de ADP, aumento de la producción de lactato pero con una inadecuada depuración de éste a nivel mitocondrial, se activan entonces puntos clave para la activación de la vía de las cas-

SEPSIS: de las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia

pasas, generando apoptosis. Una manera clínica de apreciar dichos fenómenos en el día a día es aquel paciente que a nivel global parece estar cumpliendo metas de reanimación, pero a nivel tisular no depura el lactato, más bien lo aumenta. Esta situación es la que se conoce como síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial.²⁵

Sepsis y coagulación

La sepsis inicia un proceso procoagulante por activación del endotelio e incremento de la expresión de factor tisular. La activación de la cascada de coagulación inicia con la expresión del factor V y el factor VIIa, que estimulan la formación de trombina para que después se transforme el fibrinógeno en fibrina. La fibrina fija las plaquetas y luego las adhiere a las células endoteliales. Empieza entonces un fenómeno de trombosis microvascular, ésta amplifica la lesión a través de la liberación de mediadores y obstrucción microvascular con la que causa isquemia e hipoxia tisular. Normalmente los anticoagulantes naturales (proteínas C y S), antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular inician fibrinólisis y remueven las microtrombosis. La trombina además tiene la capacidad de fijar la trombosmodulina (TM) a las células endoteliales, situación ésta que aumenta drásticamente la acción de la proteína C, de manera secundaria, por proteólisis inactiva el factor Va y el factor VIII, disminuyendo también la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. En la sepsis disminuyen los niveles de proteínas C y S, antitrombina III y el inhibidor del factor tisular del plasminógeno (Cuadro 3.3 y Figura 3.3).

El lipopolisacárido (LPS) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) disminuyen la síntesis de TM y el receptor endotelial de la proteína. Dichos componentes enunciados disminuyen la activación de la proteína C ya que la sepsis, además de alterar la vía de la proteína C, disminuye la expresión de receptores para ésta. El LPS y el TNF tienen además la capacidad de inhibir la fibrinólisis e incrementar el inhibidor del factor tisular del plasminógeno y predisponer a coagulación intravascular diseminada (CID).²⁷

Sepsis y microcirculación

La sepsis genera un desorden de la microcirculación. Muchas de las explicaciones fisiopatológicas del fenómeno séptico pueden darse por falla en la microcirculación en diferentes órganos y sistemas. Se conoce como

unidad microcirculatoria a la arteriola terminal, el lecho capilar y la vénula poscapilar. En la arteriola terminal ocurren las características de vasodilatación y respuesta a los vasopresores. El lecho capilar es donde la activación-disfunción de la célula endotelial es más pronunciada y donde se presenta la trombosis microvascular. La vénula poscapilar es donde el tr fico leucocitario es más desordenado. Los leucocitos se adhieren a los vasos, se agregan y perpetúa la alteración del flujo de la microcirculación. Estas alteraciones, además de ser en sí mismas la causa de la falla microcirculatoria, generan un cortocircuito con aumento del lactato. Aparece un concepto nuevo, la llamada “esquina letal”, en donde un inadecuado aporte de oxígeno a la vénula poscapilar se mani-

Cuadro 3.3. Citocinas proinflamatorias y su función en sepsis.

Mediadores del choque séptico

Clase	Mediadores	Células	Papel en el choque séptico
Citocinas pro-inflamatorias	Interleucina 1�	Monocitos Macrófagos Linfocitos Células endoteliales	Fiebre, hipotensión Activación de células T y macrófagos
	Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-�)	Macrófagos activados	Fiebre, hipotensión, presión miocárdica Activación de células endoteliales.
	Interleucina 6	Células T Células B Células endoteliales	Inducción de proliferación de linfocitos
	Interleucina 8	Macrófagos activados Monocitos Células de Kupffer	Quimiot�ctico para neutrófilos y células T
	Interleucina 17	Células T activadas	Induce síntesis de otras citocinas IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1�, TGF-�, TNF-�
	Interleucina 18	Macrófagos activados	Permite a la IL-12 que inicie la respuesta inmunitaria Aumenta la secreción de interferón-�
	Interferón gamma (IFN-�)	Células asesinas naturales	Defiende contra virus y patógenos intracelulares
	Factor inhibitorio de macrófagos y factor inhibitorio de migración de macrófagos (FIM)	Macrófagos activados	Aumenta la expresión de TNF-� Aumenta la expresión de los TLR4

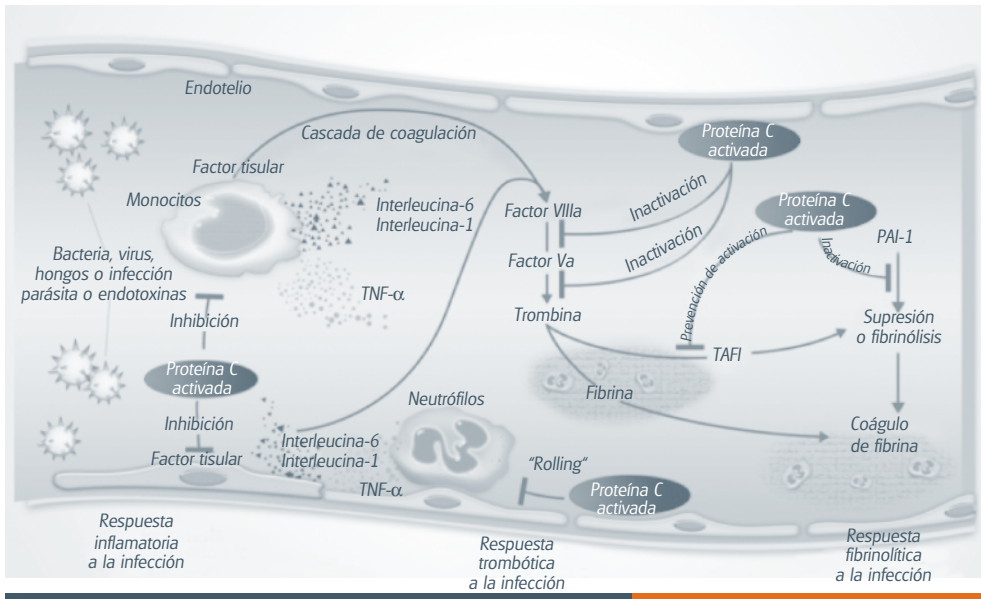


Figura 3.3. Respuesta inflamatoria, trombotica y fibrinolítica en sepsis.

(Modificado de N Engl J Med: Efficacy & safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.)²⁶

fiesta con una baja SvO₂ mixta, la sangre arterial entonces es usada por la parte proximal de los tejidos dependientes de la arteria pero la parte distal no es bien perfundida y genera disoxia²⁸ (Figura 3.4).

Diagnóstico

En sepsis, como en muchas otras patologías, es sumamente importante el examen físico y la información clínica obtenida. No existe una fórmula o regla para el diagnóstico del estado séptico. Sin embargo varias herramientas clínicas y paraclínicas pueden ayudar a sospechar su presencia. Todo paciente con hipotensión, taquicardia, alteraciones neurológicas, presencia o no de fiebre, hipotermia, disfunción cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, o coagulación intravascular está cursando con un fenómeno séptico hasta que no se demuestre lo contrario. Por eso, ante la sospecha de sepsis debe solicitarse hemograma, glucemia, electrolitos, pruebas de función hepática, renal, de coagulación, gases arteriales y estudios imagenológicos tratando de encontrar el foco infeccioso.

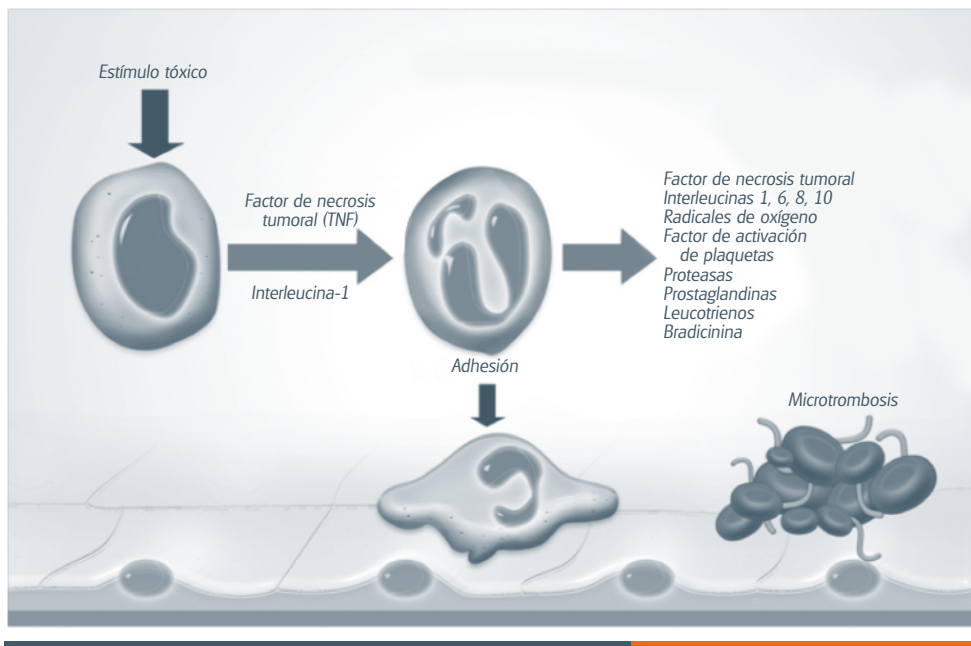


Figura 3.4. Eventos bioquímicos y microtrombosis en sepsis.
(Modificado de N Engl J Med: Treatment patients with severe sepsis.)²⁹

Los hemocultivos aunque hacen parte del estudio confirmatorio, son positivos en alrededor de 70% de los casos. Es mandatorio que se cultiven la punta de los catéteres o cualquier otro sitio donde se evidencie colección. La SvO₂ mixta menor a 70% y los niveles de lactato sérico mayor a 4 mmol/L además de ayudar a un diagnóstico precoz, son sinónimos de severidad. Está demostrado que valores de lactato por encima de 4 mmol/L son indicadores de mortalidad.^{29,30}

Biomarcadores

Existen más de 100 biomarcadores en sepsis, sin embargo, los más utilizados y más conocidos son proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6), procalcitonina (PCT) y dímero D. Pero sin duda la proteína C reactiva y la PCT son los más estudiados y que mayor evidencia tienen en sepsis.

Proteína C reactiva. Fue descrita en 1930 por Tillet y Francis, se aisló por primera vez de la secreción de individuos enfermos por neumonía en los que se evidenció precipitación de una sustancia derivada del polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae* (fracción C). Dicha precipitación disminuía mientras el paciente se recupe-

raba. Posteriormente se descubrió que dicha precipitación se presentaba no sólo en neumonía sino en cualquier tipo de infecciones.

La proteína C reactiva hace parte de la pentoxina o familia de las proteínas plasmáticas ligadas dependientes de calcio. Compuesto por cinco subunidades polipeptídicas no glucosadas (206 aminoácidos), es sintetizada por los hepatocitos ante el estímulo de la IL-6. Su vida media ($t^{1/2}$) es de 19 h y su valor normal de 0.8 mg/dL. En sujetos sanos se puede elevar, en procesos inflamatorios e infecciosos, hasta 10 000 veces su valor normal. Se depura igual en pacientes sanos que en pacientes enfermos, es un marcador de fase aguda de la inflamación, se eleva en muchos casos de enfermedad inflamatoria aguda o crónica, siendo ese su punto débil. En la actualidad, para hacer más sensible y específica la medición de esta proteína ha surgido la PCR de alta sensibilidad.³¹

42

Procalcitonina. Se sintetizó por primera vez de una línea celular de cáncer medular de tiroides. Deriva de la preprocalcitonina. El centro del polipéptido de 116 aminoácidos es la calcitonina. Se eleva en casos de infecciones bacterianas, en ausencia de aumento de calcitonina. La razón para su elevación es aún desconocida. El principal productor de la molécula es el hígado, pero también la producen los leucocitos, pulmones, células neuroendocrinas. Todos los estudios comparativos han demostrado que la procalcitonina tiene un mejor valor predictivo en sepsis que la PCR y la IL-6. Sin embargo, Muller *et al.* demostraron que la medición en conjunto (PCR y procalcitonina) son útiles para el diagnóstico rápido y temprano. El seguimiento de sus niveles permite el diagnóstico rápido de sepsis e insuficiencia orgánica y la disminución de sus niveles indica que el proceso infeccioso está siendo adecuadamente controlado.³²

Enfoque terapéutico

Una de las estrategias para disminuir la mortalidad asociada con sepsis a nivel mundial fue la publicación de la SSC (*Surviving Sepsis Campaign*), por primera vez en el año 2002, y se trazó como objetivo disminuir la mortalidad por sepsis en el mundo en 25% durante los siguientes cinco años de su publicación. Dicho texto se volvió a publicar y revisar en los años 2008 y 2012 (véase el Capítulo 19). Ciertas pautas del manejo son basadas en la evidencia actual disponible. Varias organizaciones internacionales participan en el comité de consenso internacional para el desarrollo de las guías de manejo

en sepsis basadas en la evidencia. Hasta el momento, la mayoría de las guías no tienen un soporte de evidencia de alto nivel.

Dentro de los objetivos iniciales en el manejo de la sepsis están:

1. *Aumentar el aporte de oxígeno, cuando se requiera suministro exógeno de éste*
2. *Mantener una volemia adecuada*
3. *Presión arterial media siempre por encima de 65 mm Hg*
4. *Adecuados niveles de hemoglobina sérica*
5. *Prevención de aumento de la demanda de oxígeno (control de la temperatura, disminución de la respuesta al estrés con el uso de sedación, soporte con ventilación mecánica³²*

Concepto de saturación venosa de oxígeno

En condiciones normales la SvO₂ mixta debe estar por encima de 70%. Se sabe que los tejidos en condiciones normales extraen cerca de 25% de oxígeno. Cuando la SvO₂ mixta cae, puede deberse, bien sea a un aumento o una disminución del consumo de oxígeno (VO₂) o a una disminución en el aporte (DO₂). En sepsis el consumo de oxígeno es variable, depende de diferentes situaciones, demanda metabólica, microcirculación, funcionamiento mitocondrial. El aporte de oxígeno (DO₂) es una de las variables a modificar. La caída de la SvO₂ indica que el DO₂ no satisface las demandas, en otras palabras, afirma que la capacidad de transporte está comprometida. La pregunta a realizarse entonces es: ¿cuántos eritrocitos están circulando? ¿Como está funcionando la bomba cardiaca? En conclusión, la SvO₂ mixta es inversamente proporcional al aporte de oxígeno.³³

El VO₂ es independiente del transporte cuando las reservas funcionales son las adecuadas. En estado de choque aumenta el consumo para alcanzar un punto de equilibrio. Existe, sin embargo, un punto crítico que si se supera, infortunadamente genera disoxia que puede llegar a un punto de no retorno, aumenta entonces el lactato, hay anaerobiosis y la muerte celular es inevitable.³⁴

Objetivos en el manejo de la sepsis

Para optimizar el manejo de la sepsis, se han diseñado estrategias que buscan no sólo influenciar en el manejo sino impactar en respuesta al tratamiento y en desenlace final.³⁵⁻⁴⁰ A dichas estrategias se les ha denominado paquete de medidas (*SSC bundles, 2012*)⁴¹ y se dividen de la siguiente manera:

Pautas de reanimación: que deben aplicarse y llevarse a cabo en las primeras 3 h de hacerse el diagnóstico.

Pautas de manejo: a ser completadas en las siguientes 6 h. Si se cumplen, impactan en morbimortalidad.

Pautas de reanimación que deben completarse en las siguientes 3 h:

1. *Mida niveles de lactato sérico*
2. *Obtenga sangre para cultivo antes de la administración de antibióticos*
3. *Uso de antibióticos de amplio espectro*
4. *Administre 30 mL/kg de cristaloides para la hipotensión o si el lactato es ≥ 4 mmol/L*

Pautas de manejo que deben ser completadas en las siguientes 6 h:

5. *Use vasopresores para hipotensión que no responda a la carga inicial de líquidos, para mantener una PAM ≥ 65 mm Hg*
6. *Si persiste la hipotensión o los niveles de lactato ≥ 4 mmol/L:*
 - Mida PVC
 - Mida SVO₂
7. *Controle de nuevo los niveles de lactato si inicialmente eran elevados*

Terapia dirigida por metas. En el año 2001 Rivers *et al.* evaluaron pacientes con sepsis severa y choque séptico en el servicio de urgencias y después de analizar los objetivos de su estudio demostraron que si se cumplían unas metas específicas en las primeras 6 h de estancia en la sala de urgencias, comparados con los que se manejaban libremente, la mortalidad por sepsis se reducía en 16.5% para el grupo que cumplía metas. Las variables que se analizaron fueron: presión venosa central (PVC) como indicador de precarga, presión arterial media (PAM) y gasto urinario como indicador indirecto de poscarga, perfusión renal y SvO₂ como desbalance entre la entrega y demanda de oxígeno. Las metas a cumplir en 6 h son, entonces:

1. *PAM entre 65 y 70 mm Hg*
2. *PVC: entre 8 y 12 mm Hg en paciente no ventilado, 12 y 14 mm Hg en paciente en ventilación mecánica*
3. *SvO₂ mixta por encima de 70%*
4. *Diuresis por encima de 0.5 mL/kg/h*
5. *Déficit de base entre +4 mmol/L y -4 mmol/L*
6. *Lactato sérico menor a 4 mmol/L*

Así, un paciente séptico en esta fase debe cumplir las siguientes metas en la primera hora (los seis objetivos de la primera hora):

- a) *Adecuado flujo de oxígeno*
- b) *Toma de hemocultivos. Considerar control del foco infeccioso*

- c) *Administrar antibióticos intravenosos de manera empírica*
- d) *Medir lactato sérico*
- e) *Iniciar reanimación hídrica*
- f) *Medir gasto urinario*

En pautas de reanimación se debe considerar un bolo inicial de cristaloides de 20 a 40 mL/kg. Si persiste en estado de choque, estaría indicado un segundo bolo, evaluando las presiones de llenado mediante la presión venosa central y si se supera el límite permitido como meta y el paciente persiste hipotenso, hay indicación de iniciar vasopresores.³⁵

Medición del lactato sérico

Cuando se mide el lactato sérico, el objetivo a cumplir es valorar el estado global de la oxigenación tisular, ya que en el fenómeno séptico aumenta drásticamente su producción y disminuye su depuración. Valores de lactato por encima de 4 mmol/L generan un peor desenlace clínico por lo que se considera a la depuración de lactato como otra de las metas en reanimación. Recordemos lo enunciado en párrafos anteriores: si a pesar de cumplir metas globales de reanimación, el paciente tiene una inadecuada depuración del lactato sérico, es uno de los criterios a tener en cuenta para diagnosticar síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial.

45

Inicio de antibioticoterapia

Debe realizarse lo más temprano posible, ¡ojalá! en la primera hora, para ser reevaluado en las siguientes 48 a 72 h, y definir, de acuerdo con el resultado de los cultivos, si es necesario escalar o desescalar. Siempre debe iniciarse un antibiótico de amplio espectro, según la epidemiología de cada caso inherente al sitio donde se diagnostique la infección, basado en los protocolos propios de cada institución y en sus estudios de incidencia y prevalencia de cada germen.

Control de la fuente

Debe drenarse cualquier colección infectada, con desbridamiento de tejidos sólidos infectados y remoción de cuerpos extraños to-

mando a la vez medidas definitivas que corrijan alteraciones anatómicas que favorezcan la continua contaminación.³⁶

Uso de esteroides

El estudio Corticus demostró que el uso de esteroides a dosis altas aumenta la mortalidad. En choque séptico refractario (uso de dos presores para mantener perfusión tisular) y ante la sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal relativa asociada al choque, se ha demostrado que el uso de esteroides sí tiene beneficio siempre que se dé a unas dosis y por un tiempo establecido. La razón, una inadecuada respuesta de la glándula suprarrenal a la estimulación con ACTH o a una reserva adrenal inadecuada, o bien, a un fenómeno de resistencia periférica a nivel de los receptores esteroides.

Para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa debe realizarse la prueba de estimulación con ACTH. Los respondedores a la estimulación son aquellos pacientes en quienes el valor de cortisol aumenta a más de 9 µg/dL en los siguientes 60 min a la prueba. Los no respondedores tienen insuficiencia suprarrenal relativa. Con el uso de esteroides se logra la reversión del estado de choque y se disminuye el soporte vasopresor. La dosis recomendada es hidrocortisona 200 a 300 mg/día repartida en cuatro dosis o en una infusión continua hasta por siete días después de que se retire el soporte vasopresor. Puede usarse también la fludrocortisona: 50 mg vía oral por siete días. Este medicamento potencia los efectos mineralocorticoides de la hidrocortisona. Si no hay diagnóstico de choque séptico, los esteroides no deben usarse.³⁷

Control estricto de la glucemia

El fenómeno séptico *per se* predispone a hiperglucemia. La razón: resistencia periférica a la insulina y aumento de la acción de las hormonas contrarreguladoras. La hiperglucemia aumenta la tasa de infecciones, predispone a mayor estancia en UCI, mayor tiempo de ventilación mecánica y, por ende, mayor mortalidad.

Van den Berghe en el año 2001 concluyó que controlar los niveles de glucemia en forma estricta en pacientes posquirúrgicos con infusión de insulina disminuía drásticamente la morbimortalidad, demostró que las glucemias deben estar entre 110 y 181 mg/dL, aunque un control intensivo de la glucemia aumenta el riesgo de eventos asociados con hipoglucemia.³⁸

Soporte ventilatorio

La sepsis genera DOM. Una de las disfunciones más graves es la pulmonar, bien sea relacionada con lesión pulmonar aguda o con síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), situación que aumenta la mortalidad en sepsis entre 35 y 65%. En el momento que sea necesario, el paciente debe ir a ventilación mecánica, recomendándose la estrategia de ventilación mecánica protectora enunciada en el ARDS *network*, en donde se deben manejar bajos volúmenes corrientes, controlar los niveles de presión meseta para evitar la sobredistensión del alveolo y el encogimiento excesivo de los mismos y la presión positiva al final de la espiración, idealmente 2 puntos por encima del punto de inflexión inferior de la curva de histéresis pulmonar.³⁹

Inmunoglobulina policlonal intravenosa

47

Su uso tiene mayor evidencia en patologías como síndrome de choque tóxico, sepsis severa de origen en tejidos blandos, sepsis severa de origen abdominal y pacientes francamente inmunocomprometidos o neutropénicos.⁴⁰ Sin embargo, en SSC 2012 se sugiere el no uso de inmunoglobulinas en sepsis severa o choque séptico.

Sedación

El uso de un protocolo de sedación para pacientes sépticos bajo ventilación mecánica es importante, más porque debe contemplarse un esquema de interrupción diaria de la misma para evaluar estado neurológico y minimizar el riesgo de neumonía asociada con la ventilación mecánica.

Uso de albúmina

En fases tardías del proceso inflamatorio predomina el edema severo generalizado, asociado con bajos niveles de albúmina sérica y desnutrición calórico-proteica severa. Dosis de albúmina al 25% son recomendados en estos casos a razón de 50 mL cada 8 h. Siempre asociado con furosemida. El objetivo de la albúmina es mejorar los índices de oxigenación minimizando el edema y mejorando el comportamiento hemodinámico y la unión de medicamentos a proteínas.

Otras medidas a considerar

Profilaxis antitrombótica: todo paciente séptico en UCI debe tener profilaxis antitrombótica bien sea con heparinas o con compresión mecánica intermitente.

Profilaxis úlceras por estrés: de elección el sucralfato, ya que tanto la ranitidina (no indicado su uso en falla renal) como el omeprazol (predisposición a neumonía asociada con la ventilación mecánica) deben omitirse hasta donde sea posible.

Uso de posición semisentado: la cabecera a 30 grados es una de las estrategias para minimizar el riesgo de broncoaspiración y de desarrollo de neumonía asociada al ventilador.

Inicio precoz de soporte nutricional: la terapia nutricional está indicada de manera temprana en todo paciente críticamente enfermo que no cumpla criterios de inestabilidad hemodinámica. Es así como, hasta donde sea posible, el paciente séptico debe tener soporte nutricional, idealmente la vía enteral, en las primeras 72 h de ingreso a la UCI.

Referencias

1. Opal SM. A brief history of microbiology and immunology. En: Artenstein A (ed). The history of vaccines. New York: Springer; 2010.
2. Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host-response: a brief history. Crit Care Clin. 2009 Oct; 25(4):637-63.
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004 Apr;30(4):580-8.
4. Záhorec R, Firment J, Straková J, Mikula J, Malík P, Novák I, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. Infection. 2005 Jun;33(3):122-8.
5. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 2001 Jul; 29(7 suppl):S109-16.
6. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. Crit Care Med. 2007 Nov; 35(11):2538-46.
7. Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. Minerva Anestesiol. 2008 Jun; 74(6):293-6. Review.
8. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al.; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004 Aug; 8(4):R251-60.

9. Molina FJ, Diaz CA, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPI-SEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva*. 2011.
10. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al.; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6).
11. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009 Oct; 25(4):677-702, vii. Review.
12. Russell JA, Singer J, Bernard GR, et al. Changing pattern of organ dysfunction nearly human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med*. 2000;28:3405-11.
13. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:345-52.
14. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock*. 2005;24:300-12. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43.
15. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31:1066-71.
16. Becker ML. LIFE campaign: implementation of sepsis results in significant cost savings. *Ann Emerg Med*. 2007;50(3):S82.
17. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-50.
18. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med*. 2007;84:712-25.
19. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, et al. Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock*. 2006;26:430-7.
20. Abreu M. T. Harnessing the power of bacteria to protect the gut. *N Engl J Med*. 2008;359(7):756-9.
21. Paterson HM, Murphy TJ, Purcell EJ, et al. Injury primes the innate immune System for enhanced toll-like receptor reactivity. *J Immunol*. 2003; 171:1473-83.
22. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. Oct; 25(4):677-702, vii. Review Salomao R, Brunialti MK, Gomes NE, Mendes ME, Diaz RS, Komninakis S, et al. Toll-like receptor pathway signaling is differently regulated in neutrophils and peripheral mononuclear cells of patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2009 Jan; 37(1):132-9.
23. Cao Q, Kaur C, Wu CY, Lu J, Ling EA. Nuclear factor-kappa β regulates Notch signaling in production of proinflammatory cytokines and nitric oxide in murin BV-2 microglial cells. *Neuroscience*. 2011 Sep 29;192:140-54.
24. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal Antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, doubleblind, multicenter clinical trial. *JAMA*. 1995.
25. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(suppl 4):S13-9. Review.

26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
27. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-50.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med.* 2008.
29. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207-14.
30. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825-31.
31. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Jun;31(6):1737-41.
32. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011 Apr;27(2):253-63. Review.
33. Fink MP. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesth Scand Suppl.* 1997;110:87-95.
34. Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9(suppl 4):S20-6.
35. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2194-201.
36. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest.* 2008;133(1):252-63.
37. Sprung CL, Annane D, Singer M, Moreno R, Keh D; CORTICUS Study Group. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit Care.* 2011; 5(5):446.
38. Pattan V, Parsaik A, Brown JK, Kudva YC, Vlahakis N, Basu A. Glucose control in Mayo Clinic intensive care units. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Nov 1;5(6):1420-6.
39. Kallet RH, Branson RD. Respiratory controversies in the critical care setting. Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO2 tables provide the best evidence-based guide to balancing PEEP and FIO2 settings in adults? *Respir Care.* 2007 Apr;52(4):461-75.
40. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M. Bench-to bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care.* 2012 Mar 16.
41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. 2012: *Crit Care Med.* Feb 2013;41(2):580-637.

MICROCIRCULACIÓN EN SEPSIS

José Fidencio Mata Vicente

4

51

Se sabe que la sepsis es la causa número uno de muerte entre los pacientes en estado crítico, también que en Estados Unidos (EU) origina más de 215 000 muertes cada año.^{1,2} Los ensayos controlados aleatorios que enfatizan la reanimación temprana han mejorado el pronóstico de la sepsis mediante la optimización de parámetros macrocirculatorios.³⁻⁵ Pero a pesar de todos estos avances la mortalidad se reporta entre 21 y 28% en los pacientes con sepsis grave o choque séptico. Esta alta mortalidad que aún persiste es significativa⁶ a pesar de la optimización de los índices hemodinámicos globales, lo que sugiere que este enfoque puede ser insuficiente como estrategia de tratamiento. A pesar de la reanimación agresiva que incluye mantener una presión arterial (PA) normal alta y un aporte de oxígeno adecuado.

Los pacientes sépticos a menudo continúan mostrando datos de hipoperfusión tisular, esta hipoperfusión puede dar lugar a la producción de radicales libres y de manera secundaria acidosis metabólica, la cual terminará por desencadenar falla multiorgánica.¹⁻⁶ El monitoreo de parámetros macrocirculatorios (p. ej., la presión arterial media [PAM], el gasto cardiaco [GC]) no evalúa con precisión la función de la microvasculatura, la cual está directamente involucrada en la mayoría de las funciones de intercambio (oxígeno y nutrientes) en el cuerpo. La microcirculación (que se define como los vasos sanguíneos con un diámetro < 100 μm [micrómetros]) está sujeta a desequilibrios que se observan durante la interacción huésped-hospedero que tiene lugar durante la sepsis, lo que conlleva a la disminución de los aportes de oxigenación y energía hacia los tejidos subyacentes contribuyendo sin duda alguna al incremento de la morbilidad y mortalidad que se observa en esta enfermedad.

Microcirculación y alteraciones endoteliales durante la sepsis

52

Usando videomicroscopia *in vivo*, los investigadores han demostrado en modelos en rata que la sepsis se caracteriza por una disminución de la velocidad de flujo de la microcirculación, aumento de la heterogeneidad de flujo condicionando “hiperviscosidad”, un aumento de los vasos en los que el flujo se detuvo así como disminución de la densidad de perfusión de los capilares.⁷⁻¹⁰ El fallo de los mecanismos reguladores de la microcirculación conduce a una derivación del flujo de la sangre, en consecuencia hipoperfusión de los tejidos, dando como resultado una extracción de oxígeno de forma inadecuada a los requerimientos para el metabolismo celular normal, incluso en el contexto de una adecuada reanimación retornando a la normalidad los parámetros hemodinámicos macrocirculatorios.^{8,10-12}

Las arteriolas, los capilares y las vénulas de la microcirculación son la base de la arquitectura en la que se producen y se integran mecanismos hemodinámicos, hemostáticos, y funciones inmunes muy complejas, entre otras funciones. La sepsis da como resultado disfunción de todos estos sistemas a través de la lesión endotelial, además de alteración del control vasomotor, activación de la coagulación (pérdida del equilibrio entre coagulación y anticoagulación), y migración desordenada de leucocitos.

Así pues, el endotelio es la piedra angular que controla las funciones de la microcirculación. Desde el punto de vista estructural el endotelio es un órgano complejo compuesto por casi 1×10^{13} células, que cubre 4 000 a 7 000 m² en un adulto y es responsable del control de funciones tan complejas como la trombosis microvascular, profibrinólisis, la adhesión de leucocitos, el tono microvascular, la permeabilidad, y el flujo sanguíneo.¹³ Bajo circunstancias normales el endotelio es capaz de regular el flujo sanguíneo mediante la contracción de la microvasculatura a través de la estimulación con vasodilatadores endógenos. La molécula de óxido nítrico (NO) parece jugar un papel clave en la regulación de la microvasculatura.¹⁴ Gran cantidad de mediadores inflamatorios sistémicos y endotoxinas interrumpen las vías de señalización intracelular y de acoplamiento utilizados por las células endoteliales para actuar como un sistema unificado. Esta alteración puede dar como resultado una mala distribución del flujo sanguíneo en el lecho del tejido.¹⁵

Además de controlar el flujo local de la sangre a través de la modulación del tono vascular, el endotelio juega un papel crítico para el mantenimiento de la hemostasia mediante la expresión de proteínas pro y anticoagulantes. Las células endoteliales a través de la producción de trombomodulina (TM) son capaces de regular el delicado equilibrio coagulación/anticoagulación. La TM no está sólo involucrada en el aclaramiento de la trombina a partir de la circulación, es también extremadamente activa en la regulación de la extensión de trombos. Cuando la TM se une a la trombina se forma un complejo 1:1. La trombina en el sistema de coagulación convierte el fibrinógeno en un gel de fibras de fibrina, la cual forma la matriz del coágulo. Además la trombina activa las plaquetas y convierte a los factores de coagulación V y VIII en sus formas activadas, factores Va y VIIIa. La trombina sola activa la proteína C pero muy lenta e ineficientemente. En contraste la trombina en el complejo 1:1 con TM no forma el coágulo de fibrinógeno, no activa plaquetas y no convierte los factores de coagulación V y VIII en sus formas activadas.¹⁶ Lo que resulta en un desequilibrio de la hemostasia heterogénea y en última instancia, en el flujo microvascular.

La TM tiene dos efectos diferentes de inhibición de la coagulación. Uno anticoagulante como el de la heparina, donde la unión TM-trombina inhibe la capacidad de la trombina de convertir enzimáticamente el fibrinógeno en fibras de fibrina, este es el efecto más común que se observa. El segundo producido por el complejo es la conversión del zimógeno de la proteína C en una proteína C activada a concentraciones fisiológicas de calcio, de tal modo que la velocidad constante de activación de la proteína C aumenta 20 000 veces. Los iones calcio unidos al dominio Gla (gamma-carboxiglutámico) de la proteína C, favorecen la interacción de ésta con el complejo TM-trombina a una concentración de iones calcio de 25 mM. Los fosfolípidos de carga negativa son considerados como potenciadores de la actividad de la TM. La proteína C activada es el agente antitrombótico con un índice terapéutico más confiable que otros anticoagulantes, tiene la capacidad de hidrolizar enzimáticamente los cofactores Va y VIIIa, e inhibe sus actividades en el proceso de coagulación.

Con la presencia de la proteína S, la velocidad de activación de los cofactores Va y VIIIa mediada por hidrólisis, es aumentada 25 veces comparada con la hidrólisis en ausencia de la proteína S. El mecanismo de acción de la TM es uno de los más importantes que operan en el endotelio vascular para mantener el estado anticoagu-

lante normal de la superficie del endotelio.¹⁷ Por otra parte los bajos niveles de proteína C se han relacionado con los malos resultados en el paciente séptico.¹⁷

Las células endoteliales están reaccionando y participando constantemente en las acciones bioquímicas del ambiente dinámico. De esta manera facilitan la adaptación que los tejidos requieren segundo a segundo para adaptarse a las necesidades y los cambios durante los eventos metabólicos. No obstante en algunas ocasiones la respuesta endotelial puede ser inadecuada y resultar perjudicial para el tejido circundante. En presencia de estímulos proinflamatorios, como la IL-1, IL-6, TNF- α , o el estrés oxidativo.¹⁸ Entonces se presenta “activación” endotelial, dando lugar a un estado procoagulante, superficies celulares proadhesivas, disfunción del tono vasomotor así como compromiso de la función de barrera. Este ambiente inflamatorio se incrementa y extiende aún más a consecuencia de la liberación de citocinas adicionales directamente a partir del daño a las células endoteliales, lo que conduce nuevamente a una mayor lesión microvascular, interrumpiendo las estrechas uniones entre células endoteliales; se produce entonces edema y secundariamente hipoxia del tejido.

La baja tensión tisular de oxígeno altera la homeostasis de la célula, lo que conduce a la activación del factor inducido por la hipoxia 1 (HIF-1). El HIF-1 tiene como función incrementar la transcripción de genes cuyos productos son proteínas que participan en la angiogénesis, la eritropoyesis, la proliferación celular, la remodelación vascular y el metabolismo energético permitiendo a la célula adaptarse a estas condiciones tan adversas. Bajo estas condiciones la sobreexpresión del gen HIF-1 aumentará la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los estudios han demostrado que el VEGF se asocia con la gravedad de la enfermedad, la insuficiencia de órganos, y la muerte en el paciente séptico.^{19,20}

La sepsis también afecta la función de los componentes celulares de la sangre, a medida que pasan a través de los vasos de la microcirculación se van formando complejos. Las múltiples etapas de la cascada de adhesión implica la E-selectina y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, también llamada molécula CD54), esta molécula es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que regula su actividad funcional a través de la unión a las integrinas β 2 de los leucocitos. Las selectinas son una familia de lecitinas que actúan como moléculas de adhesión celular. Una vez expuesta la selectina sobre la superficie de las células endoteliales, ésta se

une de forma transitoria al ligando de la selectina (un oligosacárido) sobre los leucocitos con los neutrófilos. Esta unión relativamente débil sirve para “frenar” el rápido movimiento de los neutrófilos en su flujo por la sangre, de forma que parecen rodar a lo largo de la superficie luminal del vaso sanguíneo.

Por otra parte, la molécula ICAM-1 participa funcionalmente en la regulación de la adhesión de los leucocitos al endotelio y en la migración de los leucocitos. La expresión de la molécula también es esencial para activar la citotoxicidad restringida del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), interacciones entre linfocitos y proliferación de linfocitos inducida por mitógenos y antígenos. La forma soluble (ICAM-1s) también está presente en plasma, actúa como factor regulador en las interacciones ICAM-1/ β integrina. Una vez que estos procesos se ponen en marcha, las células rojas de la sangre exhiben un deterioro de la capacidad para deformarse y pasar a través de los microvasos,^{21,22} lo que conduce a la lisis, agregación, adhesión,²³ y disminuir aún más la disponibilidad de oxigenación de los tejidos.

En resumen, la sepsis induce importantes cambios en el medio ambiente microvascular, muchos de los cuales están mediados por la activación y la disfunción de las células endoteliales. El resultado final y común de estos efectos es la reducción del transporte de oxígeno a las células, lo cual, si no se corrige, puede conducir a la insuficiencia de órganos y la muerte.²⁴

55

Óxido nítrico y microcirculación

La modulación de la producción del óxido nítrico (NO) es pieza clave en la fisiopatología de la sepsis. El NO juega un papel fundamental en el mantenimiento del flujo en la microvaculatura a través de la regulación del tono, adhesión leucocitaria, agregación plaquetaria, la formación de microtrombos, y permeabilidad microvascular.²⁵⁻³² Si bien la producción sistémica del NO está disminuida durante la sepsis,³³ el contenido de NO en los tejidos también está disminuido debido a diversos factores. La variación en la medida de la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS)^{33,34} y el consumo de NO por radicales de oxígeno reactivo en los tejidos isquémicos puede conducir a una relativa escasez de NO en lechos de la microcirculación.^{34,35} A su vez, esto puede derivar en una disminución patológica de la sangre oxigenada de los tejidos suscep-

tibles, generando una perfusión desigual (en mosaicos) la cual es característica de la perfusión del tejido heterogéneo durante la sepsis.^{8,10,36} Un mecanismo que afecta a esta desviación es la apertura de cortocircuitos arteriovenosos en los lechos capilares.³⁵

Evaluación de la microcirculación en el paciente séptico

56

Históricamente, los parámetros hemodinámicos globales han sido el foco principal de las investigaciones clínicas y de manejo de los pacientes con sepsis. Sin embargo, la evaluación de la microcirculación es importante para entender por completo la fisiopatología de los trastornos circulatorios durante la sepsis y la insuficiencia multiorgánica. Anteriormente la visualización *in vivo* de los lechos vasculares de la microcirculación estaba disponible sólo en modelos animales, pero las nuevas tecnologías han hecho posible estudiarlas en el ámbito clínico. La presencia de alteraciones de la microcirculación y la persistencia de éstas en el flujo microvascular durante la fase temprana de la sepsis se asocia con mayor mortalidad.^{11,12,36} Además, durante la sepsis la insuficiencia microcirculatoria puede ser un primer dato del desarrollo de fallo multiorgánico,^{12,37,38} que por sí solo es predictivo de mortalidad durante la sepsis.^{39,40} Trzeciak *et al.* en un estudio de cohorte demostraron que los sujetos con una mejora en el flujo de la microcirculación en la fase de terapia de reanimación durante la sepsis tendían a disminuir el riesgo de presentar fallo multiorgánico.⁴¹

Teniendo en cuenta los avances en la comprensión de los trastornos de la microcirculación durante la sepsis, en conjunto con nuevas capacidades para evaluar el flujo de la microcirculación, la mejora de la perfusión microvascular es un objetivo lógico a perseguir. Sin duda esto marcará la pauta para futuras investigaciones sobre las nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la sepsis y evitar no sólo el fallo multiorgánico sino la muerte (dentro de lo posible).

Extrapolación de las técnicas de evaluación para el flujo sanguíneo

Hasta hace poco, las técnicas para la visualización y evaluación del flujo a través de la microvasculatura en los seres humanos habían

sido limitadas. Las técnicas de videomicroscopía portátil, la polarización ortogonal espectral (“ops” por sus siglas en inglés) y dispositivos de formación de imágenes de campo oscuro, han demostrado su utilidad para ser viable la formación de imágenes que nos permitan evaluar el flujo sanguíneo de la microcirculación por debajo de las superficies mucosas en animales y humanos.⁴²⁻⁴⁶

En humanos, el sitio más accesible para evaluar la formación de imágenes de la microcirculación es el espacio sublingual. Desde el punto de vista embrionario la mucosa sublingual tiene un origen común con el lecho y mucosa esplácnica y el tejido por debajo de la lengua proporciona una ventana no invasiva, a la que se accede fácilmente mediante un microscopio de vídeo portátil. De esta manera se pretende correlacionar los trastornos de la microcirculación sublingual con el deterioro de la circulación esplácnica y poder evaluar de manera temprana el colapso de la perfusión sistémica en estados de choque.⁴⁷⁻⁵³ Ya que la hipoperfusión esplácnica es un marcador temprano de hipoperfusión sistémica aun durante el choque incipiente,⁵⁴⁻⁵⁶ *in vivo* la videomicroscopía de la mucosa sublingual humana puede permitir la detección precoz de la hipoperfusión sistémica.^{47,50} Sin embargo se han reportado algunas discrepancias entre la perfusión esplácnica y sublingual,⁵⁷ aunque otras investigaciones demuestran la importancia pronóstica de evaluación de la mucosa sublingual.^{11,12,36,41}

57

Manejo de la microcirculación durante la sepsis

Considerando los protocolos de evaluación y manejo basados en la optimización de los parámetros macrovasculares en el tratamiento de la sepsis, se plantea un enfoque futuro dicotómico que mejore tanto los parámetros globales de la hemodinamia como el flujo microvascular. Esto podría representar no sólo un gran avance en el tratamiento de la sepsis sino en sus resultados, tanto en el manejo de la enfermedad como en la mejora de la mortalidad. Una terapia ideal para optimizar la microcirculación sería modular la función endotelial y la vasodilatación de las unidades de bajo flujo. En un futuro próximo se deberán adaptar a los algoritmos de manejo de sepsis, los protocolos de manejo y evaluación de la microcirculación, cuando menos los disponibles hasta hoy.⁵⁸ Se ha ensayado un aumento de la farmacoterapia, vasodi-

latadores (prostaciclina) e inotrópicos así como vasopresores utilizados para este fin; en estos trabajos se ha encontrado un incremento en el consumo de oxígeno sistémico lo cual sugiere reclutamiento de la microcirculación.^{59,60} Mediante el uso de la “ops”, De Backer *et al.*^{61,62} demostraron un incremento de la perfusión en los capilares independiente de los efectos hemodinámicos sistémicos con dobutamina; mediante la “ops” también se evaluó la microcirculación bajo el efecto de proteína C recombinante humana (rhAPC). Es probable que estos efectos sean debidos a la acción vasodilatadora y reológica y tal vez a la modulación de la interacción de las células leucocito-endoteliales.⁶¹⁻⁶⁴

Las investigaciones sobre el papel que juega el NO en la modulación del tono vascular durante la sepsis se han centrado principalmente en su efecto perjudicial sobre los parámetros macrocirculatorios. El aumento de NO sistémico secundario a la regulación positiva de iNOS conduce a la relajación del músculo liso vascular arterial y venoso dando lugar a hipotensión secundaria.⁶⁵⁻⁶⁸ Como se podría esperar, la inhibición de la iNOS durante la sepsis produce mayor PA.⁶⁵⁻⁷³ Sin embargo, se ha demostrado que esto provoca un deterioro del flujo de la microcirculación y del transporte de oxígeno tisular,^{31,32,74-82} la adhesión leucocitaria, agregación plaquetaria,^{83,84} microtrombosis,^{31,32} y aumento de la permeabilidad microvascular.^{27,77} Defectos de oxigenación de los tejidos a causa de la inhibición de iNOS en el intestino^{32,76,78-82} y miocardio,⁷⁵ los cuales no son reversibles con la sola reanimación con líquidos.⁷⁴ Los estudios en animales sépticos que carecen de iNOS han demostrado además aumento de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales e interacción de leucocitos con el endotelio.⁸⁵⁻⁸⁷

El efecto del NO en la entrega global de oxígeno (y a la inversa, su modulación terapéutica) es complejo y puede tanto ayudar como obstaculizar la capacidad nativa de los pacientes a mantener la perfusión de tejido durante la sepsis.⁸⁸ Los intentos de bloquear clínicamente la producción de NO durante la sepsis fueron concebidos a través de un supuesto que la sobreexpresión de NO es desadaptativa. En el estudio aleatorio y controlado de López *et al.* se bloqueó de manera no específica la iNOS, este ensayo se detuvo prematuramente cuando el análisis provisional mostró aumento de la mortalidad en el grupo de bloqueo iNOS.⁸⁹ Visto desde otra óptica el incremento del NO durante la sepsis en realidad puede ser una respuesta adaptativa que intenta restaurar el flujo sanguíneo a nivel de los capilares. Contrario a las líneas de investigación antes descritas, el NO exógeno puede ser visto como un agente terapéutico

atractivo durante el manejo de la sepsis capaz de aumentar el flujo de la microcirculación.

El NO cumple con el requisito de ser un potente vasodilatador y modulador de las reacciones de los leucocitos endoteliales. La administración de NO exógeno en modelos experimentales ha demostrado ser útil para disminuir las moléculas de adhesión endoteliales y la adhesión leucocitaria.⁹⁰ Otras series mostraron un incremento en la circulación esplácnica^{91,92} y mejora del transporte de oxígeno.^{93,94} Algunos estudios han utilizado la OPS para demostrar el potencial de mejora de la microcirculación mediada por NO con el uso de nitroglicerina.⁹⁵ Una preocupación obvia sobre el uso de NO exógeno durante la sepsis es el potencial de la exacerbación de la hipotensión arterial y choque, lo que podría atenuar el efecto positivo de NO sobre la microcirculación disminuyendo el aporte general.⁹⁶ Por lo tanto, en la actualidad, el efecto neto de la administración de NO exógeno a pacientes con sepsis es un tema que se encuentra en curso de investigación clínica.^{97,98}

59

Retos para evaluar la microcirculación en el paciente en estado crítico

A pesar de los grandes avances que se han hecho en la capacidad de evaluar la microcirculación de los pacientes, los métodos y las tecnologías actuales tienen limitaciones. En primer lugar, las técnicas utilizadas en la obtención de imágenes requieren equipo y personal capacitado, lo cual no está ampliamente disponible fuera del ámbito de las instituciones dedicadas a la investigación. En segundo lugar, las normas actuales utilizan un enfoque semicuantitativo para el análisis de datos, la cual no permite la evaluación en tiempo real para los médicos en la cabecera del paciente. Son necesarios una mayor simplificación, estandarización y automatización de la captura y análisis de datos antes de su uso generalizado en la práctica. En tercer lugar, la microcirculación es sólo uno de los muchos factores fisiopatológicos que contribuyen a la imagen global de la insuficiencia circulatoria, y si bien su estudio y manejo suena prometedor, en última instancia, la disfunción celular, insuficiencia mitocondrial y la apoptosis celular también son factores cruciales en el desarrollo de la falla orgánica.⁹⁹⁻¹⁰³ Sin embargo, algunos datos sugieren que estos otros factores pueden ser una respuesta de adaptación a las lesiones que afectan la perfusión.¹⁰⁴

Referencias

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29 (7):1303–10.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138–50.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic choque. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.
4. Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic choque: a randomized controlled trial. *Shock.* 2006;26(6):551–7.
5. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2734–9.
6. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest.* 2006;130(5):1579–95.
7. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, et al. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(1):H156–64.
8. Farquhar I, Martin CM, Lam C, et al. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res.* 1996;61 (1):190–6.
9. Fries M, Weil MH, Sun S, et al. Increases in tissue PCO₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow. *Crit Care Med.* 2006;34(2):446–52.
10. Lam C, Tyml K, Martin C, et al. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2077–83.
11. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
12. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825–31.
13. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004;32(5 suppl): s271–9.
14. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122): 524–6.
15. Tyml K, Wang X, Lidington D, et al. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(3):H1397–406.

16. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001;29(7 suppl):s28–34 [discussion: s34–5].
17. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001;120(3):915–22.
18. Terada LS, Hybertson BM, Connelly KG, et al. XO increases neutrophil adherence to endothelial cells by a dual ICAM-1 and P-selectin-mediated mechanism. *J Appl Physiol.* 1997;82(3):866–73.
19. Shapiro NI, Yano K, Okada H, et al. A prospective, observational study of soluble Flt-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis. *Shock.* 2008; 29(4):452–7.
20. Yano K, Liaw PC, Mullington JM, et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med.* 2006;203(6):1447–58.
21. Bateman RM, Jagger JE, Sharpe MD, et al. Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(6):H2848–56.
22. Condon MR, Kim JE, Deitch EA, et al. Appearance of an erythrocyte population with decreased deformability and hemoglobin content following sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(6):H2177–84.
23. Kempe DS, Akel A, Lang PA, et al. Suicidal erythrocyte death in sepsis. *J Mol Med.* 2007;85(3):273–81.
24. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003;101(10):3765–77.
25. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 1986;88(2):411–5.
26. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, et al. Antithrombotic activity of TNF-alpha. *J Clin Invest.* 2003;112(10):1589–96.
27. Hutcheson IR, Whittle BJ, Boughton-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol.* 1990;101(4):815–20.
28. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651–5.
29. Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, et al. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem.* 1990;265(31):19028–34.
30. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet.* 1987;2(8567):1057–8.
31. Radomski MW, Vallance P, Whitley G, et al. Platelet adhesion to human vascular endothelium is modulated by constitutive and cytokine induced nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 1993;27(7):1380–2.
32. Shultz PJ, Raij L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest.* 1992;90(5):1718–25.

33. Cunha FQ, Assreuy J, Moss DW, et al. Differential induction of nitric oxide synthase in various organs of the mouse during endotoxaemia: role of TNF-alpha and IL-1-beta. *Immunology*. 1994;81(2):211-5.
34. Morin MJ, Unno N, Hodin RA, et al. Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Crit Care Med*. 1998;26(7):1258-64.
35. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and choque. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1369-77.
36. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic choque: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):88-98, 98, e1-2.
37. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H1065-71.
38. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9(suppl 4):s9-12.
39. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194-201.
40. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2006;48(5):583-90, 590, e1.
41. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2210-7.
42. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, et al. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15:15101-14.
43. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med*. 1999;5(10):1209-12.
44. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res*. 2000;37(6):469-76.
45. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, et al. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):74-8.
46. Mazzarelli J, Guglielmi M, Ross F, et al. Leukocyte dynamics measured by orthogonal polarization spectral imaging correlate with video microscopy [abstract]. *Shock*. 2005;23(suppl 3):122.

47. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, et al. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32(4): 516–23.
48. Marik PE. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest.* 2001;120(3):923–7.
49. Nakagawa Y, Weil MH, Tang W, et al. Sublingual capnometry for diagnosis and quantitation of circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157 (6 Pt 1):1838–43.
50. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1225–9.
51. Jin X, Weil MH, Sun S, et al. Decreases in organ blood flows associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2360–4.
52. Povoas HP, Weil MH, Tang W, et al. Comparisons between sublingual and gastric tonometry during hemorrhagic shock. *Chest.* 2000;118 (4):1127–32.
53. Povoas HP, Weil MH, Tang W, et al. Decreases in mesenteric blood flow associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *Shock.* 2001;15(5):398–402.
54. De Backer D, Creteur J, Noordally O, et al. Does hepato-splanchnic VO₂/DO₂ dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1219–25.
55. Guzman JA, Lacombe FJ, Kruse JA. Relationship between systemic oxygen supply dependency and gastric intramucosal PCO₂ during progressive hemorrhage. *J Trauma.* 1998;44(4):696–700.
56. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, et al. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol.* 1987;63(4):1487–92.
57. Boerma EC, Van der Voort PH, Spronk PE, et al. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35 (4):1055–60.
58. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
59. Bihari D, Smithies M, Gimson A, et al. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1987;317(7):397–403.
60. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988;94(6):1176–86.
61. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34(2):403–8.
62. De Backer D, Verdant C, Chierago M, et al. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34 (7):1918–24.

63. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, et al. Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis: effects of activated protein C and thrombin inhibition. *Crit Care*. 2005;9(suppl 4):s33-7.
64. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model. *Crit Care Med*. 2005;33(2):368-72.
65. Baker CH, Wilmoth FR. Microvascular responses to *E. coli* endotoxin with altered adrenergic activity. *Circ Shock*. 1984;12(3):165-76.
66. Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, et al. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000;86(7):774-8.
67. Hollenberg SM, Tangora JJ, Piotrowski MJ, et al. Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats. *Crit Care Med*. 1997;25(5):869-73.
68. Price SA, Spain DA, Wilson MA, et al. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. *J Surg Res*. 1999;83 (1):75-80.
69. Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med*. 2004;32(1):1-12.
70. Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmerberg J. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol*. 1993;264(2 Pt 2):H660-3.
71. Hollenberg SM, Easington CR, Osman J, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on microvascular reactivity in septic mice. *Shock*. 1999;12 (4): 262-7.
72. Hollenberg SM, Piotrowski MJ, Parrillo JE. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):R969-74.
73. Watson D, Grover R, Anzueto A, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med*. 2004;32(1):13-20.
74. Anning PB, Sair M, Winlove CP, et al. Abnormal tissue oxygenation and cardiovascular changes in endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (6):1710-5.
75. Avontuur JA, Bruining HA, Ince C. Inhibition of nitric oxide synthesis causes myocardial ischemia in endotoxemic rats. *Circ Res*. 1995;76(3):418-25.
76. Corso CO, Gundersen Y, Dorger M, et al. Effects of the nitric oxide synthase inhibitors N(G)-nitro-L-arginine methyl ester and aminoethyl-isothiourrea on the liver microcirculation in rat endotoxemia. *J Hepatol*. 1998;28(1):61-9.

77. Kubes P, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol.* 1992;262(2 Pt 2):H611–5.
78. Nishida J, McCuskey RS, McDonnell D, et al. Protective role of NO in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 1):G1135–41.
79. Spain DA, Wilson MA, Bar-Natan MF, et al. Nitric oxide synthase inhibition aggravates intestinal microvascular vasoconstriction and hypoperfusion of bacteremia. *J Trauma.* 1994;36(5):720–5.
80. Spain DA, Wilson MA, Bloom IT, et al. Renal microvascular responses to sepsis are dependent on nitric oxide. *J Surg Res.* 1994;56(6):524–9.
81. Spain DA, Wilson MA, Garrison RN. Nitric oxide synthase inhibition exacerbates sepsis-induced renal hypoperfusion. *Surgery.* 1994;116(2):322–30 [discussion: 330–1].
82. Tribl B, Bateman RM, Milkovich S, et al. Effect of nitric oxide on capillary hemodynamics and cell injury in the pancreas during *Pseudomonas pneumonia*-induced sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(1):H340–5.
83. Binion DG, Fu S, Ramanujam KS, et al. iNOS expression in human intestinal microvascular endothelial cells inhibits leukocyte adhesion. *Am J Physiol.* 1998;275(3 Pt 1):G592–603.
84. Sundrani R, Easington CR, Mattoo A, et al. Nitric oxide synthase inhibition increases venular leukocyte rolling and adhesion in septic rats. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2898–903.
85. Hickey MJ, Granger DN, Kubes P. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and regulation of leucocyte/endothelial cell interactions: studies in iNOS-deficient mice. *Acta Physiol Scand.* 2001;173(1):119–26.
86. Hickey MJ, Sharkey KA, Sihota EG, et al. Inducible nitric oxide synthase-deficient mice have enhanced leukocyte-endothelium interactions in endotoxemia. *FASEB J.* 1997;11(12):955–64.
87. Lush CW, Cepinskas G, Sibbald WJ, et al. Endothelial E- and P-selectin expression in iNOS-deficient mice exposed to polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(2):G291–7.
88. Dellinger RP, Parrillo JE. Mediator modulation therapy of severe sepsis and septic shock: does it work? *Crit Care Med.* 2004;32(1):282–6.
89. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(1):21–30.
90. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 1995;96(1):60–8.
91. Boughton-Smith NK, Hutcheson IR, Deakin AM, et al. Protective effect of S-nitroso-N-acetyl-penicillamine in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1990;191(3):485–8.

92. Gundersen Y, Corso CO, Leiderer R, et al. The nitric oxide donor sodium nitroprusside protects against hepatic microcirculatory dysfunction in early endotoxaemia. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1257–63.
93. Siegemund M, Van Bommel J, Vollebrecth K, et al. Influence of nitric oxide donor SIN-1 on the gut oxygenation in a normodynamic, porcine model of low-dose endotoxemia [abstract]. *Intensive Care Med.* 2000;26:S362.
94. Zhang H, Rogiers P, Smail N, et al. Effects of nitric oxide on blood flow distribution and O₂ extraction capabilities during endotoxic shock. *J Appl Physiol.* 1997;83(4):1164–73.
95. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2002;360(9343):1395–6.
96. Spronk P, Ince C, Gardien M, et al. Nitroglycerin for septic shock. *Lancet.* 2003;361(9360):880.
97. Randomized trial of inhaled nitric oxide to augment tissue perfusion in sepsis (NCT00608322). Disponible en: <http://www.ClinicalTrials.gov>. National Library of Medicine, Bethesda. Consultado en mayo de 2009.
98. The effect of nitroglycerine on microcirculatory abnormalities during sepsis (NCT00493415). Disponible en: <http://www.ClinicalTrials.gov>. National Library of Medicine, Bethesda. Consultado en mayo de 2009.
99. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2408–16.
100. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):345–52.
101. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6(6):491–9.
102. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267(11):1503–10.
103. Watts JA, Kline JA. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. *Acad Emerg Med.* 2003;10(9):985–97.
104. Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364(9433):545–8.

CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO

Carlos Alberto Peña Pérez

5

Antecedentes

67

Se ha informado que la estancia hospitalaria promedio de los pacientes con sepsis grave o choque séptico es de 20 días. El costo anual de la atención de estos pacientes en Estados Unidos (EU) supera los \$16 mil millones de dólares.¹⁻³

Se sabe también que la sepsis grave se define como la sepsis asociada con hipotensión arterial, hipoperfusión tisular o disfunción orgánica. El choque séptico ocurre cuando la hipotensión es refractaria a la reanimación con líquidos y requiere del apoyo con agentes vasopresores.^{4,5}

La evaluación del estado hemodinámico de la sepsis resulta complicada principalmente por su naturaleza fásica. Los trastornos cardiovasculares que se presentan en las distintas etapas de la sepsis conducen al desarrollo de hipoperfusión tisular, y es precisamente este estado de hipoperfusión tisular uno de los factores de mayor importancia implicados en el desarrollo de disfunción y fracaso multiorgánico. Por lo tanto, el reconocimiento clínico de la hipoperfusión tisular inducida por sepsis y las intervenciones terapéuticas oportunas para prevenir o corregir esta alteración es uno de los aspectos torales en el abordaje de los pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico.⁶

El monitoreo hemodinámico juega un papel clave en el manejo de los pacientes críticamente enfermos, se utiliza para identificar la presencia de inestabilidad hemodinámica y su causa, así como el evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la utilidad de algunas de las modalidades de monitoreo hemodinámico que se utilizan comúnmente para el abordaje y manejo de la sepsis grave y choque séptico han demostrado ser en la actualidad obsoletas y algunas otras controvertidas.⁷

Importancia del monitoreo hemodinámico en sepsis

68

Existe un número creciente de dispositivos para el monitoreo hemodinámico con avances tecnológicos vanguardistas particulares que permiten el seguimiento y evaluación de una amplia gama de variables fisiológicas, lamentablemente los monitores disponibles en la mayoría de las UCI sólo son capaces de aportar variables básicas de monitoreo como la presión arterial no invasiva e invasiva, la frecuencia y ritmo cardiaco y la saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Si bien estos monitores sirven para alertar a los médicos encargados en brindar los cuidados en la UCI sobre los signos vitales que requieren mayor atención, en realidad no son dispositivos con la suficiente capacidad para accionar y menos aún, para conducir protocolos de reanimación en los enfermos graves. Ejemplo de esto es el hecho de que la presión arterial por sí sola no es suficiente para identificar la presencia o ausencia de hipoperfusión tisular en los pacientes con sepsis, más aún, los pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis pueden cursar inclusive con rangos normales de presión arterial. Por lo tanto, es de vital importancia vigilar algunos parámetros que nos indiquen la presencia de hipoperfusión tisular e inestabilidad hemodinámica. En virtud de que el objetivo principal del sistema cardiovascular es proveer la cantidad necesaria de oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas del organismo, el cálculo de la entrega de oxígeno a nivel sistémico así como el consumo del mismo, la identificación de isquemia tisular y determinaciones del desempeño ventricular, son necesarias para comprender de manera integral e individual las características fisiopatológicas en cada paciente.⁷

Es importante recordar en todo momento los siguientes aspectos sobre el monitoreo hemodinámico en el paciente con sepsis grave y choque séptico:

1. *El monitoreo hemodinámico disponible hoy en día sólo es capaz de evaluar el estado circulatorio global, no siendo posible evaluar de manera directa y objetiva la microcirculación y función orgánica de manera individual*
2. *El monitoreo hemodinámico por sí sólo no mejora el desenlace de los pacientes. Por lo tanto, las variables obtenidas a través del mo-*

nitoreo hemodinámico deben permitir adecuar el tratamiento o intervenciones terapéuticas a implementar, siendo este acoplamiento lo que definitivamente impacta en el desenlace de los pacientes

3. *El “momento” en el cual se inicia el monitoreo hemodinámico en el curso evolutivo de la enfermedad impacta directamente sobre el desenlace de los pacientes⁸*

Patrones hemodinámicos en sepsis

El perfil hemodinámico de la sepsis grave y choque séptico se caracteriza inicialmente por la combinación de componentes tanto del choque hipovolémico como del choque cardiogénico y el choque distributivo.

Conforme el estado de sepsis progresa a sepsis grave y choque séptico ocurre una cascada de eventos cardiovasculares progresivos de entre los que destacan los siguientes: a) reducción del volumen intravascular secundario a fuga capilar; b) incremento inicial del tono vascular con disminución significativa del mismo de forma posterior, y c) depresión de la contractilidad miocárdica.⁹

En las fases tempranas de la sepsis, el incremento de la fuga capilar y la reducción del tono vasomotor resultarán en la disminución del retorno venoso hacia el corazón, dando lugar a descenso del gasto cardiaco.¹⁰ La respuesta hemodinámica resultante es el aumento del tono simpático que inducirá el desarrollo de taquicardia con el consecuente restablecimiento de la PAM a parámetros normales, favoreciendo la redistribución del volumen sanguíneo circulante e incremento del tono vasomotor. Es poco frecuente que se logre la restauración plena del tono vasomotor arterial en sepsis, principalmente por la pérdida en la capacidad de reactividad vascular.¹¹ Por lo tanto, pese a que se pueda preservar un estado de normotensión a expensas de aumentar el gasto cardiaco y, destacando este importante hecho, la presencia de normotensión no asegura la estabilidad hemodinámica.¹² Esto se complica aún más por la vasodilatación sistémica de los vasos de resistencia en los diversos lechos capilares orgánicos comprometiendo la capacidad de autorregulación inducida por la hipotensión. La capacidad del hospedador para responder a la lesión impuesta por la sepsis con incremento del gasto cardiaco se ve además impedida por las citocinas liberadas de manera secundaria a la respuesta inflamatoria mediada por la sepsis favoreciendo el desarrollo de depresión miocárdica.¹³

Endotelio vascular

El endotelio vascular es una estructura compleja y dinámica. Desempeña un papel crucial en la homeostasis orgánica, en el tono vascular, la hemostasia y en el tráfico de leucocitos. La activación endotelial contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica mediante la expresión y liberación de moléculas de señalización, como la E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1. Estas sustancias facilitan la transmigración leucocitaria y promueven la coagulación local. Como respuesta temprana a la infección, la activación endotelial ayuda a prevenir la propagación de agentes patógenos. Sin embargo, esta respuesta adaptativa resulta disfuncional y amplificadas en la sepsis, siendo la *fuga microvascular* una de sus principales consecuencias.¹⁴

70

Un hecho evidente y consolidado con la evidencia disponible es que los pacientes sépticos sufren de fuga microvascular, que ésta contribuye a la formación de edema tisular, hipotensión y estado de choque. Durante la última década, varios equipos de investigación han dilucidado los mecanismos a través de los cuales la disfunción endotelial contribuye a este proceso. Las uniones intercelulares dentro de la barrera endotelial son las que han atraído particular interés, especialmente las proteínas contenidas dentro de estas uniones. A estructuras como la caderina se le reconoce un papel primordial en la función de barrera del endotelio.¹⁵ Procesos como la remodelación del citoesqueleto de actina a nivel endotelial así como la apoptosis de las células endoteliales mediada por *caspasas*, también han demostrado su importancia.^{16,17} Los factores de crecimiento secretados por el endotelio son también en la actualidad una parte importante de los mecanismos que median la disfunción endotelial. Éstos también han sido el foco de múltiples investigaciones. Se ha demostrado, por ejemplo, que la angiopoyetina-2 reduce la capacidad de barrera del endotelio y prepara a estas células para responder ante el TNF- α . También es reconocido que el factor de crecimiento endotelial vascular A es un potente inductor de edema tisular.¹⁸

La disfunción endotelial también contribuye al desarrollo de alteraciones en la regulación del tono vasomotor, principalmente a través del desequilibrio en la producción de óxido nítrico (NO). En condiciones fisiológicas el NO es sintetizado por las células endoteliales. Durante la fase temprana de la sepsis, se ve reducida la producción de NO por la *sintasa endotelial del óxido nítrico* (eNOS), condicionando que la balanza homeostática endotelial se incline a favor de la vasoconstricción.¹⁹ En etapas avanzadas de la sepsis, se produce

un incremento significativo en la producción del NO debido a que la *sintasa inducible del óxido nítrico* (iNOS) produce aumento en la concentración del NO que la producida por la eNOS.²⁰

El endotelio vascular juega un papel central en la mediación de la hemostasia ya que influye en los procesos tanto anticoagulantes como procoagulantes. Parece ser que existen varios mecanismos a través de los cuales se ve favorecido el estado procoagulante durante la sepsis. Se sabe, por ejemplo, que el factor tisular es expresado por los monocitos y células endoteliales, favoreciendo la formación de la trombina.^{21,22} Durante la sepsis los sistemas contrarreguladores que competen al endotelio son deficientes. La expresión endotelial de trombomodulina se ve reducida por la presencia de citocinas proinflamatorias propias de la sepsis. Estudios experimentales han demostrado que el consumo y agotamiento de la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI) incrementa el desarrollo de coagulación intravascular, mientras que la infusión de TFPI disminuye el riesgo de desarrollar coagulación intravascular mejorando la función orgánica.^{23,24} La fibrinólisis también se ve suprimida en sepsis por varios mecanismos dentro de los que se incluye el incremento en la producción del activador del plasminógeno-1 por las células endoteliales.²⁵

71

Cardiopatía inducida por sepsis

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) inducida por sepsis es un componente común del choque séptico. En el estudio realizado por Vieillard-Baron,²⁶ utilizando ecocardiografía transesofágica, demostró que 60% de los pacientes intubados y con choque séptico presentan hipocinesia global del VI durante los primeros 3 días de iniciado el choque séptico, siendo esta observación consistente a los hallazgos reportados en publicaciones previas.

La disfunción diastólica del VI es también un fenómeno común durante el choque séptico, el cual parece ser también reversible. El estudio realizado por Bouhemand²⁷ demostró que 20% de los pacientes con choque séptico presentaban deterioro aislado en la relajación del VI, la cual posteriormente se normalizó una vez resuelta la sepsis. De manera más reciente, Landesberg²⁸ examinó en una cohorte el impacto de la disfunción diastólica medida por ecocardiografía en los pacientes con sepsis, describiendo que no sólo es común sino que además su sola presencia es un potente predictor de mortalidad.

El empleo de biomarcadores de disfunción cardiaca resulta relevante durante el manejo del choque séptico. La elevación de los niveles de troponina se produce en la mitad de todos los pacientes con choque séptico y están asociados con la presencia de disfunción del VI, corroborada por ecocardiografía, y asociada con desenlaces adversos.²⁹⁻³¹

De hecho, la elevación de los niveles de troponina en realidad se puede utilizar para predecir el curso clínico en pacientes que aún no han desarrollado el estado de choque. Por ejemplo, el estudio realizado por Rosjo³² demostró que la elevación de la troponina T predice el desarrollo subsecuente de choque en pacientes con sepsis grave. Los niveles de BNP (péptido auricular cerebral natriurético) parecen marcar el inicio de la depresión miocárdica inducida por sepsis, los cuales también tienen un valor pronóstico.³³ Los niveles de BNP se pueden elevar tanto en la disfunción cardiaca de tipo sistólica como diastólica.²⁸ Un enfoque razonable para la utilización de biomarcadores cardiacos como la troponina y el BNP puede ser la vigilancia o detección oportuna de los pacientes con sepsis grave y choque séptico con posibilidad de desarrollar disfunción cardiaca o monitorear la respuesta terapéutica a una ya establecida. Niveles normales de BNP y troponina hacen que la presencia de disfunción miocárdica sea poco probable, mientras que la elevación de estos biomarcadores deben sugerir inclusive la realización de un estudio ecocardiográfico inmediato. El beneficio que confieren estos biomarcadores o la ecocardiografía es que permiten guiar de manera objetiva la respuesta terapéutica implementada, principalmente en aquellos con exacerbación del deterioro en la función cardiaca, además de plantear pronóstico en los pacientes con sepsis grave y más aún en aquellos que desarrollan choque séptico.

Bases para el monitoreo hemodinámico en sepsis grave y choque séptico

El reto fundamental durante la reanimación del choque séptico es la evaluación de la perfusión tisular. Para tal fin se han utilizado parámetros macrohemodinámicos, metabólicos, de flujo sanguíneo regional y periférico así como microcircuitarios para determinar el impacto de las estrategias de reanimación sobre la perfusión tisular. Sin embargo, y debido a la extrema complejidad de las alteraciones circulatorias impuestas por la sepsis, ninguno de

estos marcadores ha ganado la aceptación universal como parámetro único para ser considerado como el estándar de referencia para guiar la reanimación en la sepsis grave y choque séptico.³⁴⁻³⁷

Durante las últimas dos décadas se han explorado múltiples “blancos” así como su comportamiento durante la reanimación hídrica y farmacológica en los pacientes con sepsis grave y choque séptico, extrapolando la variabilidad de estos parámetros como respuesta a nivel microcirculatorio y de la perfusión tisular. Entre ellos, podemos destacar objetivos hemodinámicos supranormales, la tonometría gástrica, el lactato sérico, la SvO₂ central o mixta, el flujo microcirculatorio a nivel sublingual, la perfusión periférica y el gradiente arterial-venoso de la pCO₂. Desafortunadamente todos estos parámetros han sido probados en protocolos de mutua exclusión. Como resultado, la falta de un enfoque global e integrador resulta evidente.³⁸⁻⁴¹

Aunque muchos mecanismos están involucrados en la patogénesis de la disfunción circulatoria relacionada con la sepsis, la hipovolemia es claramente el factor predominante en estos pacientes.⁴² Dependiendo de la gravedad y curso temporal de la hipovolemia, los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas por alteraciones en la perfusión periférica, hiperlactatemia, descenso de la SvO₂ y alteraciones en el flujo microcirculatorio, pese a cursar con normo o hipotensión arterial. El reto fundamental en esta fase es la rápida y completa reversión del estado de bajo flujo secundario a hipovolemia. Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes pueden desarrollar una disfunción circulatoria persistente caracterizada por grados variables de hipotensión refractaria a volumen o alteraciones de la perfusión.

La disfunción circulatoria persistente después de una apropiada reanimación con líquidos puede expresarse en diversos patrones clínicos. Al menos tres patrones hemodinámicos distintos pueden ser reconocidos en esta etapa: 1) *choque séptico clásico o evidente* (presencia de hipoperfusión y requerimiento de vasopresores); 2) *choque séptico encriptado* (hipoperfusión persistente sin hipotensión), y 3) *estado de hipotensión asociada con sepsis persistente sin hipoperfusión*.⁴³⁻⁴⁵ Dado que durante la disfunción circulatoria persistente los marcadores de perfusión pueden cambiar de manera impredecible o en sentidos opuestos de manera individual, la evaluación del estado de perfusión basado únicamente en un solo marcador puede guiar la estrategia diagnóstica y terapéutica de manera errática e inapropiada, poniendo de manifiesto la necesidad de apli-

car un abordaje de monitoreo hemodinámico multimodal en estos pacientes.

Antes de comenzar con una descripción de las nuevas técnicas de monitoreo hemodinámico es importante familiarizarnos con el concepto de “*respuesta a los líquidos*”. Este concepto ha llegado a ser muy “popular” en los últimos años, probablemente porque este es un enfoque pragmático a la “fluidoterapia”. La restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante adecuado son los objetivos esenciales en el manejo del paciente séptico, sin embargo, resulta difícil determinar *qué* nivel de precarga es óptimo en una situación “anormal” como es la sepsis. La clave es detectar a los pacientes que realmente se beneficiarán con la carga de volumen traducido en aumento significativo del volumen sistólico y del gasto cardiaco. De lo contrario, la carga de volumen resultará en una intervención inútil e inclusive perjudicial. Por lo tanto, la infusión de líquidos debe de incrementar de forma significativa la precarga cardiaca y este incremento de la precarga debe traducir un aumento significativo del volumen sistólico. Por eso los marcadores volumétricos de la precarga cardiaca resultan imprescindibles para corroborar el beneficio o futilidad de la fluidoterapia.^{46,47} Como consecuencia de esto, se han desarrollado mediciones funcionales “dinámicas” que permiten predecir mejor la respuesta a la reanimación con líquidos y algunas otras variables determinantes del gasto cardiaco.

Monitoreo hemodinámico

En la actualidad, los avances tecnológicos han permitido que el monitoreo hemodinámico evolucione de manera continua gracias a los nuevos dispositivos que se diferencian por dos aspectos fundamentales. El primero se caracteriza por un cambio de monitoreo hemodinámico *estático* a un monitoreo hemodinámico de tipo dinámico. El segundo aspecto es la implementación de un monitoreo hemodinámico *invasivo* a un monitoreo hemodinámico *mínimamente invasivo* o *no invasivo*, disminuyendo con ello de manera significativa la incidencia y prevalencia de complicaciones inherentes a la instalación, obtención, proceso y aplicación de la información en la práctica clínica.

El monitoreo hemodinámico equivale a vigilar los parámetros a nivel del sistema cardiovascular, cuyo propósito es transportar oxígeno a nivel celular y asegurar una adecuada función celular, ya que una inadecuada perfusión y oxigenación tisular conlleva a lo que

comúnmente se conoce como estado de choque, el cual puede evolucionar a falla orgánica múltiple y finalmente la muerte.⁴⁸

Clasificación del monitoreo hemodinámico

Se puede clasificar en primer lugar con base en las variables que se miden, a este respecto sería *monitoreo de variables estáticas* y *monitoreo de variables dinámicas*. Otra manera de clasificar las características del monitoreo hemodinámico es a través de tres grupos de acuerdo con su grado de invasión en: invasivos, mínimamente invasivos y no invasivos, los cuales integran de manera conjunta lo que actualmente se denomina como monitoreo de la macrocirculación. El monitoreo de la macrocirculación identifica a los pacientes que pueden ser o no respondedores a la administración de volumen y, a su vez, determina si la estabilidad hemodinámica se puede mantener sólo con la administración de volumen o se requiere de la administración de vasopresores y/o inotrópicos.

75

Pruebas estáticas

Las pruebas estáticas se pueden clasificar en aquellas que miden las presiones de llenado de cavidades cardíacas y las que se basan en las dimensiones ventriculares al final de la diástole.

Presiones de llenado de las cavidades cardíacas

Las presiones de llenado de las cavidades cardíacas están representadas por: la PVC, que mide la presión de la aurícula derecha y representa el principal determinante del llenado ventricular derecho, y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) como indicador de la precarga ventricular izquierda.

Presión venosa central

La medición de la PVC se lleva a cabo a través de la colocación de un catéter venoso central (CVC) en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. La PVC equivale a la presión telediastólica del ventrículo derecho (PTDVD), la cual ocurre cuando la válvula tricúspide se abre y el ventrículo derecho se llena previo a la contracción. La PVC debe ser medida al final de la espiración, to-

mando en cuenta que su valor puede ser modificado por la presión intratorácica secundaria a la ventilación. La presión de llenado del VI depende del gasto del ventrículo derecho (VD) a través de la circulación pulmonar, es así como la PVC determina la precarga. Por lo tanto, la PVC ha sido un marcador para determinar la precarga o presión de llenado del corazón.⁴⁸

La PVC es una herramienta utilizada como determinante de la precarga y como meta durante la reanimación, ayudando a guiar la administración de volumen y optimización de la precarga. La guía para incrementar la sobrevida en sepsis recomienda como objetivo de reanimación una PVC de 8 a 12 mm Hg (12 a 15 mm Hg en pacientes sometidos a ventilación mecánica) en enfermos con sepsis grave y choque séptico.⁴⁹ Es importante enfatizar que para considerar la PVC como marcador fiable de la precarga del VI no debe existir incremento en la resistencia vascular pulmonar, la función del VD debe ser normal y la presión intratorácica no variar significativamente, lo cual es poco probable en el enfermo grave. Por lo tanto, no se debe considerar a la PVC como herramienta única en la evaluación de la precarga y perfusión tisular.^{48,49}

Catéter de la arteria pulmonar

El catéter de la arteria pulmonar (CAP) ha resistido la prueba del tiempo como el estándar de referencia para evaluar el estado hemodinámico de los pacientes graves. Sin embargo, su uso ha disminuido debido a que no mejora el pronóstico y puede ser potencialmente perjudicial para los enfermos. A pesar de las controversias en cuanto a su seguridad y eficacia, el CAP suele utilizarse para el manejo de la falla cardiaca grave y el estado de choque. El CAP mide la presión de la arteria pulmonar (PAP), la POAP, la evaluación continua de la SvO₂ mixta, y medición del gasto cardiaco (GC) por termodilución, siendo el estándar de oro con gran precisión en la obtención del GC.⁵⁰

A partir de 1980, la evidencia científica ha demostrado diferentes controversias en relación con el uso del CAP. Rowley,⁵¹ en 1984 evaluó de manera prospectiva 142 autopsias para determinar la frecuencia e importancia clínica de lesiones endocárdicas en el hemio-cardio derecho en pacientes con CAP, demostrando la presencia de lesiones en 53% (29 pacientes) de 55 pacientes que fallecieron con el catéter instalado. En 1996, Connors⁵² observó un incremento en los costos, días de estancia en la UCI e incremento en la mortalidad

a los 30 días (OR 1.24; IC 95%, 1.03-1.49) en una población de 5 735 enfermos graves con la utilización del CAP. Por lo anterior, su utilización disminuyó en 65% entre 1993 y 2004 de 5.66 a 1.99 por cada 1 000 ingresos en 1993 y 2004, respectivamente (RR 0.35; IC 95%, 0.29-0.42).⁵³ El estudio FACTT (*The Fluid and Catheter Treatment Trial*) demostró un beneficio no significativo en reanimación dirigida por CAP *vs.* reanimación dirigida por CVC en 1 000 pacientes con lesión pulmonar aguda. La mortalidad fue de 27.4% *vs.* 26.3% (*p* 0.69), respectivamente.⁵⁴

Desde su introducción, la medición de la POAP se ha considerado como un indicador confiable de la precarga ventricular izquierda, sin embargo, es un pobre marcador de la precarga y de la respuesta a la administración de volumen. Esto se debe a que la POAP es una medida de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y no del volumen telediastólico (VTVI) o de la precarga del ventrículo izquierdo. La relación entre la PTDVI y el VTVI describe la distensibilidad ventricular que se puede ver alterada por la precarga ventricular, la poscarga, la masa ventricular y la rigidez de las fibras musculares izquierdas, por lo que existen diferentes factores que pueden modificar los valores de POAP.⁵⁵ Así, por ejemplo, en la valvulopatía mitral, la POAP puede ser más alta que la presión ventricular izquierda telediastólica. Por otro lado, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) impuesta a los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, puede contribuir a cambios significativos propios de la interacción cardiopulmonar y diferir de la presión de llenado del VI telediastólico.

77

Dimensiones ventriculares al final de la diástole

La determinación de las dimensiones ventriculares al final de la diástole son consideradas mejores predictores de la respuesta a la administración de volumen, en comparación con la PVC y POAP. Algunos ejemplos de este tipo de marcadores son:

- a) *Volumen ventricular telediastólico*⁵⁶
- b) *Área ventricular telediastólica*⁵⁷
- c) *Volumen global telediastólico*⁵⁸

Pruebas dinámicas

Las pruebas o índices dinámicos evalúan la respuesta del sistema cardiocirculatorio a variaciones de precarga controladas y reversibles,

que se pueden dividir, según Cavallaro,⁵⁹ en tres grupos según la metodología que se utiliza para obtener dicha variación en la precarga:

Grupo I. Consiste en los índices basados en las variaciones cíclicas del volumen sistólico o de los parámetros hemodinámicos relacionados con el volumen sistólico, determinados por variaciones en la presión intratorácica debido a la ventilación mecánica (p. ej., la presión de pulso).

Grupo II. En este grupo se encuentran los índices basados en variaciones cíclicas de parámetros hemodinámicos no relacionados con el volumen sistólico (p. ej., el diámetro de la vena cava).

Grupo III. El tercer grupo está compuesto por los índices basados en las maniobras de redistribución de la precarga, diferentes a la ventilación mecánica estándar (p. ej., la elevación pasiva de piernas).

Debido a que sólo 50% de los pacientes críticamente enfermos responden a la administración de volumen, es indispensable tener marcadores confiables que permitan discriminar entre los respondedores y los que no se beneficiarán con la administración de una carga de volumen.⁶⁰ Durante la última década, diferentes estudios han ensayado el uso de variables hemodinámicas basadas en la interacción cardiopulmonar durante la ventilación mecánica para evaluar la respuesta a la administración de líquidos por vía intravenosa, destacando parámetros como la variación de la presión de pulso (VPP), la variabilidad del volumen sistólico (VVS), la maniobra de elevación pasiva de piernas (EPP) y el índice de colapsabilidad de la vena cava inferior (ICVCI).⁵⁸

Monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo

El CAP ha sido el estándar de oro en la evaluación de los parámetros cardiovasculares, con diferentes opiniones referentes al riesgo-beneficio que implica su utilización.⁵¹⁻⁵⁴ El monitoreo del GC ha ganado mayor aceptación en las UCI. Por lo tanto, se requiere de dispositivos precisos y de mínima invasión, que evalúen de manera continua la precarga, poscarga y GC al momento de la toma de decisiones sobre el tipo y grado de reanimación con líquidos, soporte con vasopresores y/o inotrópicos, entre otras intervenciones.⁴⁸

El análisis del contorno de la presión de pulso es un método para evaluar el GC a través del análisis de la forma de onda de presión de pulso.^{48,55} La presión de pulso es directamente proporcional al volumen sistólico (VS) e inversamente relacionado a la distensibilidad vascular. La forma de la onda de presión de pulso representa los cambios en el VS que se producen con la ventilación. Durante

la fase inspiratoria en pacientes bajo ventilación mecánica hay un incremento pasivo de la presión intratorácica, incrementado la presión de la aurícula derecha, disminuyendo el gasto del VD y, después de dos o tres latidos se ve afectado el gasto del VI.⁶¹

Otro dato importante que se obtiene del análisis del contorno de la presión de pulso es la VVS o la VPP con un rango de normalidad de 10 a 15%, el cual es indicativo de hipervolemia y es un predictor de respuesta a la administración de volumen.^{48,55}

Los dispositivos actuales que utilizan el análisis del contorno del pulso son: sistema FloTrac/Vigileo[®], LiDCO[®] y PiCCO[®], los cuales se diferencian en su modalidad para evaluar el tono vascular, los requerimientos para el monitoreo invasivo y la necesidad de calibración externa para medir el GC.

1. Sistema FloTrac/Vigileo[®]

Este sistema permite realizar un monitoreo hemodinámico continuo y a la cabecera del enfermo, el cual está constituido por dos herramientas (sensor FloTrac[®] y monitor Vigileo[®]) que trabajan de manera conjunta para integrar y procesar la información. El sensor FloTrac permite la conexión de un catéter arterial para realizar las medidas continuas de flujo sin la necesidad de calibración manual, capturando la PA que es transmitida tanto al monitor Vigileo como para el monitor multiparamétrico. El monitor Vigileo utiliza datos demográficos específicos del paciente (edad, sexo, peso, talla) en conjunto con la información de la PA para determinar de manera continua GC, VS, resistencias vasculares y parámetros dinámicos como la VVS. El algoritmo avanzado del monitor Vigileo compensa automáticamente y en tiempo real los cambios de flujo, distensibilidad vascular y resistencias vasculares periféricas.

La ventaja que ofrece el sistema FloTrac/Vigileo es que al utilizar un catéter arterial, éste puede ser instalado en cualquier ubicación arterial. Además, el dispositivo no requiere de calibración (autocalibración cada 60 s), y puede utilizarse en una diversidad de escenarios clínicos (sepsis, intraoperatorio, posoperatorio, etc.).^{55,62}

2. Sistema LiDCO[®]

El sistema LiDCO[®] utiliza el análisis de poder de pulso más que la forma de la onda arterial para determinar el GC, asumiendo que el poder de pulso es proporcional al VS.⁶² La técnica de calibración para determinar la distensibilidad requiere la dilución transpulmonar de litio (0.3 mmol de cloruro de litio) como indicador. La solución se administra vía CVC o vía venosa periférica, el litio es detectado por el electrodo litio-sensible conectado a la línea arterial que

calcula el GC. Los intervalos de calibración recomendada es cada 8 horas.^{48,55,62}

Las limitaciones técnicas incluyen la susceptibilidad a las concentraciones de hemoglobina y sodio (hiponatremia severa), la dosis máxima de litio es de 3 mmol, lo cual limita el número de calibraciones; la calibración no puede llevarse a cabo en pacientes que reciben bloqueadores neuromusculares de 15 a 30 min previos, debido a que estos fármacos reaccionan con el sensor de litio.⁶²

3. Sistema PiCCO®

El sistema PiCCO® determina el GC a través del análisis del área bajo la curva de la parte sistólica de la onda de presión arterial.⁶² Requiere de un acceso arterial central (femoral, axilar o braquial) y un acceso venoso central, siendo su grado de invasión el principal inconveniente. Además necesita una calibración externa constante para el análisis del GC. El sistema PiCCO® incluye otras mediciones como el volumen telediastólico de las cuatro cámaras del corazón así como el agua pulmonar extravascular.^{48,55}

Monitoreo hemodinámico no invasivo

A. Ecografía. La ecografía se utiliza cada vez con mayor frecuencia en las UCI, como una herramienta de medición rápida y no invasiva, la cual proporciona información sobre la función cardíaca y del estado de volemia. La ecografía es un dispositivo de evaluación más que un método de monitoreo, para lo que se requiere de un entrenamiento en ecografía/ecocardiografía por el médico intensivista.⁴⁸

El estándar de oro para la ecografía de corazón y grandes vasos es el ecocardiograma transtorácico o el transesofágico. El ecocardiograma es una de las mejores herramientas para el médico intensivista, ya que se puede realizar a la cabecera del enfermo, evita el traslado de pacientes, y provee información importante en tiempo real para la toma de decisiones de manera no invasiva o de mínima invasión para la administración de volumen, apoyo de vasopresores y/o inotrópicos, realización de pericardiocentesis en taponamiento cardíaco, fibrinólisis en embolia pulmonar grave o indicación de cirugía cardíaca en casos de complicaciones mecánicas en el contexto de síndrome coronario agudo, entre otras.⁶³

Las ventanas que se obtienen son: eje largo paraesternal, eje corto paraesternal, apical de cuatro cámaras y vista subxifoidea, esta última se utiliza para evaluar la vena cava inferior (VCI). El parámetro para evaluar el volumen intravascular a partir de la VCI se le conoce como índice de colapsabilidad de la vena cava inferior (ICVCI) y resulta de la diferencia del diámetro de la vena cava en espiración e inspiración, dividido entre el diámetro en espiración y multiplicado por 100.⁶⁴ Estudios previos han demostrado la relación entre el ICVCI y las presiones de llenado de la aurícula izquierda determinadas a través de medición de la PVC. Esto se debe a tres principios fisiológicos fundamentales que son:

- *La presión intratorácica aumenta el llenado diastólico del VD*
- *Se incrementa la capacitancia de red vascular pulmonar*
- *Disminuye la resistencia vascular pulmonar*

Todos estos efectos resultan en un incremento relativo del flujo de la vena cava al corazón, dando lugar a una tendencia de la VCI a colapsarse. Durante la espiración, el proceso se invierte, ocasionando una disminución de la aurícula derecha y un incremento en el diámetro de la VCI.⁶⁴ Las mediciones de la VCI recomendadas son 1 o 2 cm por debajo del nivel de las venas hepáticas, en la ventana subcostal o subxifoidea dependiendo de las características del paciente. Para lograr una adecuada medición de la circunferencia de la VCI en las fases del ciclo respiratorio, se recomienda realizarlo en “*motion time*” o modo M.

En conclusión, la ecografía es un método de diagnóstico no invasivo y en tiempo real, operador-dependiente de gran utilidad para evaluar el estado hemodinámico (volemia, contractilidad, de cavidades derechas e izquierdas) del enfermo.

B. Bioimpedancia transtorácica (BIT). La BIT mide el GC, VS y la contractilidad cardíaca a partir de medidas continuas de los cambios en la impedancia torácica causada por la fluctuación del volumen sanguíneo a través del ciclo cardíaco. Dentro de sus limitaciones, debido a que el área bajo la onda de pulso de flujo es proporcional al producto del flujo pico y del tiempo de eyección del ventrículo en condiciones de bajo flujo, la precisión de las determinaciones del GC puede estar reducida.⁶⁴

Existe información limitada del uso de la BIT en los enfermos graves, quizá los nuevos avances sean prometedores en este grupo de pacientes.⁵⁵

C. Elevación pasiva de piernas. La elevación pasiva de piernas (EPP) desde la posición horizontal induce una transferencia gravitacional de sangre de las piernas hacia el compartimento intratorácico, lo cual es suficiente para incrementar la precarga del corazón izquierdo y provocar un reto a la curva de Frank-Starling. Este método se considera una autotransfusión reversible.⁶⁵

La habilidad de la EPP como prueba de respuesta a la administración de volumen ha sido confirmada por diversos estudios en pacientes críticos. El cambio en el flujo sanguíneo aórtico medido por doppler esofágico, durante la elevación de las piernas a 45°, ha mostrado predecir cambios en el flujo aórtico producidos por la administración de 500 mL de líquido por vía intravenosa.⁶⁶

En un metaanálisis reciente en el que se recolectaron los resultados de ocho estudios, se confirmó el valor de la EPP como predictor de la respuesta a la administración de volumen en pacientes críticos con un área bajo la curva de 0.95. La mejor forma de realizar la EPP es colocando al paciente en posición semifowler a 45° y después cambiarlo a posición supina y elevar las extremidades en angulación de 45°, de esta forma se incrementa la precarga ya que existe retorno venoso proveniente de las extremidades y del compartimiento abdominal, que corresponde a cerca de 300 mL. Es necesario recordar que la presión intraabdominal mayor a 16 mm Hg impide el retorno venoso y no permite que la EPP sea una maniobra fidedigna de respuesta a la administración de volumen.⁶⁵

El máximo efecto de la EPP se observa en el primer minuto y se evalúa utilizando algún método que permita determinar cambios en el GC ya sea por ultrasonografía, métodos invasivos o no invasivos. Un incremento del GC entre 10 y 15% en respuesta a la EPP, ha mostrado distinguir de forma precisa a los pacientes bajo ventilación mecánica con actividad respiratoria espontánea que se beneficiarán con la administración de líquidos de aquellos que no. Cabe destacar el hecho que en pacientes con arritmias cardíacas y/o en modos de ventilación disparados por respiraciones espontáneas, la VPP ha demostrado disminuir su valor predictivo.^{65,66}

Referencias

1. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock*. 2008;30(suppl 1):14-7.

2. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:392-7.
3. O'Brien Jr JM, Ali NA, Aberreg SK, et al. Sepsis. *Am J Med*. 2007;120:1012-22.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63-78.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
6. Elbers P, Ince C. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006;10:221.
7. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. *Crit Care*. 2011;15:229.
8. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2005;9:566-72.
9. Vazquez-Guillamet MC, Rhee C, Patterson A. Cardiovascular management of septic shock in 2012. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:493-502.
10. Snell RJ, Parrillo JE. Cardiovascular dysfunction in septic shock. *Chest*. 1991;99:1000-9.
11. Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328:1471-7.
12. Partrick DA, Bensard DD, Janik JS, et al. Is hypotension a reliable indicator of blood loss from traumatic injury in children? *Am J Surg*. 2002;184:555-9.
13. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin*. 2000;16:251-87.
14. Lee WL, Liles WC. Endothelial activation, dysfunction and permeability during severe infections. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:191-6.
15. Mochizuki N. Vascular integrity mediated by vascular endothelial cadherin and regulated by sphingosine 1-phosphate and angiopoietin-1. *Circ J*. 2009;73:2183-91.
16. Hoang MV, Nagy JA, Senger DR. Active Rac 1 improves pathologic VEGF neovessel architecture and reduces vascular leak: mechanistic similarities with angiopoietin-1. *Blood*. 2011;117:1751-60.
17. Hu H, Li X, Li Y, et al. Calpain-1 induces apoptosis in pulmonary microvascular endothelial cells under septic conditions. *Microvasc Res*. 2009;78:33-9.
18. Jonkam CC, Lange M, Traber DL, et al. Cardiovascular collapse and vascular permeability changes in an ovine model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis. *Shock*. 2009;32:621-5.
19. Zhou M, Wang P, Chaudry IH. Endothelial nitric oxide synthase is downregulated during hyperdynamic sepsis. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1335:182-90.
20. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1286-98.

21. Franco RF, De Jonge E, Dekkers PE, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood*. 2000;96:554-9.
22. Lupu C, Westmuckett AD, Peer G, et al. Tissue factor-dependent coagulation is preferentially up-regulated within arterial branching areas in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Am J Pathol*. 2005;167:1161-72.
23. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001;345:408-16.
24. Creasey AA, Chang AC, Feigen L, et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* sepsis shock. *J Clin Invest*. 1993;91:2850-60.
25. Mavrommatis AC, Theodoritis T, Economou M, et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:1853-9.
26. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1701-6.
27. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:766-74.
28. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33:895-903.
29. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum biomarker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 1999;25:1165-8.
30. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol*. 2004;95:13-7.
31. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2004-9.
32. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med*. 2011;37:77-85.
33. Post F, Weilemann LS, Messow CM, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3030-7.
34. Da Silva Ramos FJ, Azevedo LC. Hemodynamic and perfusión end points for volemic resuscitation in sepsis. *Shock*. 2010;34(suppl 1):34-9.
35. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin*. 2009;25:769-79.
36. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1686-92.
37. Teboul JL, Hamzaoui O, Monnet X. SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology. *Crit Care*. 2011;15:1005.

38. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, et al. Evolution of peripheral vs. metabolic perfusión parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care.* 2011 (Epub ahead of print)
39. Bezemer R, Lima A, Myers D, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care.* 2009;13(suppl 5):S4.
40. De Backer D; Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11:R101.
41. Perel A. Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines –does one size fit all? *Crit Care.* 2008;12:223.
42. Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, et al. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:297-308.
43. ACCM/SCCM Consensus Conference. Definitions for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20:864-74.
44. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation.* 2011;82:1289-93.
45. Hernandez G, Castro R, Romero C, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *J Crit Care.* 2011;26: 435:e9-e14.
46. Parrillo JE. Management of septic shock: present and future. *Ann Intern Med.* 1991;115:491-3.
47. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest.* 1990;98:1450-4.
48. Muller JC, Kennard JW, Browne JS, Fecher AM, Hayward TZ. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:340-51.
49. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
50. Richard C, Monnet X, Teboul JL. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:296-302.
51. Rowley K, Soni Clubb K. Right-side infective endocarditis as a consequence of flow-directed pulmonary-artery catheterization: a clinic-pathological study of 55 autopsied patients. *N Engl J Med.* 1984;311:1152-6.
52. Connors A, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA.* 1996;276:889-97.
53. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA.* 2007;298:423-9.

54. Wheeler A, Bernard G, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, De Boisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213-24.
55. Kipnis E, Ramsingh D, Bhargava M, Dincer E, Cannesson M, Broccard A, et al. Monitoring in the intensive care. *Crit Care Res Pract*. 2012;473507. Epub 2012 Aug 27.
56. Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33:2757-62.
57. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007;33:1125-32.
58. Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2009;24:329-37.
59. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesth*. 2008;74:123-35.
60. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4:282-9.
61. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37:2642-7.
62. Mayer J, Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anesth*. 2009;22:804-8.
63. Romero-Bermejo F, Ruiz-Bailén M, Guerrero-De-Mier M, López-Álvaro J. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. *Current Cardiology Reviews*. 2011;7:146-56.
64. Mateu-Campos ML, Ferrándiz-Sellés A, Gruartmoner de Vera G, Mesquida-Febrer J, Sabatier-Cloarec C, Poveda-Hernández Y, et al. Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations. *Med Intensiva*. 2012;36:434-44.
65. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care*. 2011;1: 1.
66. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34:1402-7.

FISIOPATOLOGÍA DEL CHOQUE SÉPTICO

Carlos Alberto Peña Pérez

6

Introducción

La sepsis, como se ha descrito en capítulos anteriores, está marcada por la producción disregulada de citocinas proinflamatorias. Pese a que la producción de éstas es indispensable normalmente para proteger contra los patógenos y promover la reparación de los tejidos, la producción disregulada y prolongada de estas citocinas puede desencadenar una cascada inflamatoria sistémica mediada por quimiocinas, aminas vasoactivas, el sistema del complemento, de la coagulación y especies reactivas de oxígeno, entre otros. Se sabe que estos mediadores conducen de manera colectiva a la disfunción orgánica múltiple (DOM) y, en última instancia, a la muerte.

Antecedentes

Se dijo ya que la palabra “sepsis” fue utilizada para describir la descomposición de la materia orgánica que de alguna manera daba lugar a la decadencia o muerte de un ser vivo.¹ Hipócrates utilizó este término para describir el proceso anormal de descomposición de los tejidos que da lugar a la fetidez, formación del pus y en ocasiones, la muerte.^{2,3}

Estado actual

Se entiende por sepsis al desequilibrio entre la respuesta sistémica del organismo a la invasión de tejidos normalmente estériles por agentes patógenos o potencialmente patógenos. El estado de choque mediado por sepsis se define como el estado en el que la reduc-

87

ción profunda y generalizada de la perfusión tisular eficaz conduce de manera inicial a lesión celular potencialmente reversible, que luego, de ser prolongada la lesión, el daño celular resulta irreversible.⁴

La sepsis grave y el choque séptico son el resultado de la compleja interacción entre los microorganismos infecciosos y elementos de la respuesta inmunológica del huésped, resultando en una inadecuada respuesta inmunológica por parte del hospedador.

Fisiopatología de la sepsis grave y choque séptico

88

El punto clave que describe la cascada de eventos fisiopatológicos que caracterizan a la sepsis grave/choque séptico en cualquier punto de su fase evolutiva es el “desequilibrio” entre la respuesta del huésped y la intensidad del estímulo por parte del patógeno, condicionando la disfunción y falla orgánica con o sin hipotensión arterial. Este “desequilibrio” da como resultado, entre otras alteraciones, el desarrollo de un patrón inmunológico de características predominantemente proinflamatorio, mixto e inclusive antiinflamatorio, siendo el comportamiento de este perfil en muchas ocasiones de carácter dinámico.

La naturaleza de las interacciones entre el patógeno y el huésped es compleja, a nivel tisular puede resultar en inflamación excesiva o inmunosupresión, alteraciones de la coagulación, del flujo vascular con disfunción microcirculatoria desencadenando disfunción orgánica y muerte celular.

Los eventos que se producen en la sepsis grave/choque séptico se pueden dividir en componentes relacionados con el microorganismo y componentes relacionados con el huésped, éstos a su vez se pueden subdividir en componentes celulares y humorales.

De los eventos relacionados con patógenos en la fisiopatogenia del choque séptico se incluyen los mecanismos a través de los cuales los patógenos evaden las defensas del hospedador, lo que deriva en el incremento significativo de la morbilidad. En cuanto a los eventos relacionados con el hospedador, múltiples trastornos que involucran varios sistemas biológicos contribuyen en diferente grado para el desarrollo del choque séptico.

El acontecimiento inicial en la sepsis grave/choque séptico implica la invasión del tejido normalmente estéril por un agente patógeno. Las interacciones entre los patógenos y el sistema inmune del

huésped pueden dar como resultado dos tipos de respuesta, la de un proceso infeccioso contenido con lesión tisular mínima o su contraparte, el desarrollo de un cuadro de sepsis grave o choque séptico.

Históricamente la comprensión de los acontecimientos fisiopatológicos en sepsis se había centrado en la respuesta mal-adaptativa por parte del hospedador, minimizando la contribución de los patógenos invasores.⁵ Con el desarrollo y advenimiento de nuevas tecnologías, han emergido pruebas que sugieren un papel más relevante por parte de los patógenos de lo que anteriormente se tenía conceptualizado. Se sabe, por ejemplo, que los patógenos bacterianos y no bacterianos poseen una gran variedad de mecanismos específicos que les confieren la capacidad de evadir los mecanismos de defensa del huésped y proliferar en sus tejidos. Factores como la capacidad de virulencia que han sido mejor caracterizados en las bacterias, destacan por su gran heterogeneidad dependiente de la especie, clase y cepa bacteriana.

Después de la adhesión de los patógenos a una superficie epitelial, los mecanismos de defensa de la mucosa específicos del huésped se activan para suprimir la proliferación de los patógenos y prevenir la invasión de esta barrera epitelial. Dentro de estos mecanismos se encuentra la secreción de una fina capa de moco, el desprendimiento de las células epiteliales y la secreción de enzimas como la lisozima. Para que se produzca una infección establecida, las bacterias no sólo deben ser capaces de evadir estos mecanismos adicionales de defensa descritos, sino que también deben ser capaces de producir factores de virulencia que faciliten la invasión de los tejidos. La expresión de estos factores de virulencia en una sola bacteria es poco probable que pueda generar una infección establecida y, por lo tanto, menor capacidad de poder generar lesión o daño a los tejidos. Por lo tanto, el inóculo bacteriano o la densidad de la población bacteriana en cierta medida afecta el desarrollo y gravedad de la infección. La densidad bacteriana crítica necesaria para iniciar un proceso infeccioso se conoce como un “quórum”. Las bacterias han desarrollado sistemas de comunicación célula a célula que les permite evaluar su densidad de población y reaccionar con el entorno como una población, lo que incrementa sus posibilidades de evadir los mecanismos de defensa del huésped y poder establecer la infección.

Los sistemas de señalización bacteriana célula a célula denominados *Sistemas de Detección-Quórum* (SDQ) dan como resultado la activación de genes y la expresión coordinada de altas concentraciones de factores de virulencia extracelular en toda la población bacte-

riana. Los SDQ han sido descritos tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas implicadas en la sepsis humana y estrechamente relacionadas con la secreción de moléculas de señalización denominadas *autoinductores*; la concentración de estos autoinductores ha sido relacionada con la regulación de aspectos clave en la expresión genética.^{6,7} Un aspecto a destacar de estos SDQ es que no sólo permiten la comunicación de tipo célula a célula de manera intraespecie sino que también interespecie. La capacidad de expresar genes de virulencia regulados por un sistema de control global (p. ej., SDQ) que impida la expresión del factor de virulencia o la proliferación excesiva cuando la densidad de la población bacteriana es baja, previene de manera precoz la detección de estos patógenos. Por lo tanto, los SDQ juegan un papel muy importante en la regulación y síntesis del *biofilme*.⁸ Una vez que se alcanza la densidad de población crítica, se expresan los genes de virulencia y de manera conjunta las señales de proliferación celular con la consecuente invasión de los tejidos y el establecimiento de la infección.

Existen dos SDQ bacterianos principales. Las bacterias gramnegativas sintetizan autoinductores citosólicos que son transportados activamente al medio ambiente extracelular en donde se unen a proteínas receptoras específicas en las bacterias vecinas iniciando la cascada de señalización que resulta en el control por parte del SDQ, de aspectos relevantes de la función celular.⁹ Los autoinductores de las bacterias gramnegativas son terminaciones acil-homoserina lactonas (AHL) producidas por un sistema enzimático diferente al de las grampositivas (sistema enzimático LuxR). Después de ser sintetizadas, se difunden pasivamente entre el ambiente intra y extracelular hasta que logra desarrollar una densidad de población bacteriana crítica. En este punto, las proteínas AHL se unen al sistema enzimático intracelular LuxR formando un complejo que actúa sobre las regiones promotoras de genes SDQ que conduce a la expresión de genes relevantes.

La expresión genética regulada por SDQ resulta en la síntesis y liberación de una gran variedad de factores de virulencia. A pesar de la expresión genética coordinada, la capacidad de un patógeno determinado a invadir el o los tejidos del huésped es dependiente de la cantidad y calidad de los factores de virulencia que produce. Dada la heterogeneidad de la respuesta inmune del huésped, los patógenos deben ser capaces de expresar una gran variedad de factores de virulencia en grandes cantidades una vez activados los reguladores transcripcionales SDQ.¹⁰ Dado que los factores de virulencia actúan

de forma sinérgica, el agente patógeno debe ser capaz de coordinar la transcripción de genes individuales que maximicen el potencial de virulencia. Finalmente, el patógeno debe ser capaz de mantener la virulencia a pesar de los cambios en la respuesta del huésped.

Para conseguir todo lo anterior, los genes responsables de la expresión de la virulencia microbiana están alojados en unidades genéticas discretas en estrecha proximidad a secuencias específicas del DNA cromosómico. Estas unidades genéticas son capaces de diferenciar las bacterias patógenas de sus contrapartes no patógenas. Estas unidades son el producto de la transferencia lateral de genes y se les conoce como *islas de patogenicidad*. Estas islas de patogenicidad representan regiones de DNA inestable, y los cambios en sus secuencias genéticas pueden dar lugar a enormes consecuencias clínicas, como es el caso de la incorporación y diseminación por transferencia lateral de genes de resistencia a los antibióticos.

Con la ayuda de los factores de virulencia, los patógenos son capaces de penetrar las barreras epiteliales y extraepiteliales invadiendo los tejidos del huésped y estableciendo la infección. Después se produce la activación del sistema inmune innato con el reclutamiento de las células efectoras inmunitarias al sitio de infección dando inicio a la importante interacción huésped-patógeno.

91

Disfunción inmunoinflamatoria del choque séptico

Aunque el desequilibrio de los eventos que conducen al choque séptico implican múltiples sistemas biológicos, la respuesta inmune sigue siendo fundamental para el desarrollo del mismo.

El sistema inmune incluye un componente estructural constituido por las barreras mucosas, una respuesta inmune temprana no específica y una respuesta inmune patógeno-específica tardía. El funcionamiento del sistema inmune normal requiere de la acción coordinada de todos estos componentes lo que resulta en el reconocimiento temprano de un patógeno potencial y su posterior eliminación con el mínimo daño tisular posible o interrupción de los procesos fisiológicos del hospedador.

El sistema inmune innato debe ser capaz de reconocer a los patógenos invasores de manera inmediata y ser capaz de montar una respuesta de intensidad suficiente para contener la amenaza.

Además, esta respuesta inespecífica debe ser capaz de proteger a los tejidos del hospedador y favorecer su reparación.

La respuesta adaptativa se encarga de “*afinar*” los aspectos posteriores de la respuesta inmune. Este “*ajuste fino*” se encarga de asegurar que, ante cualquier estímulo dado, la respuesta inmunitaria sea “específica” y “medida”.

Para entender el grado de disfunción en el hospedador y, por lo tanto, la fisiopatología del choque séptico, uno debe valorar ciertos aspectos y características de la respuesta inmune normal del huésped ante la infección.

La respuesta inmune normal puede ser caracterizada como una fase inicialmente no específica y altamente proinflamatoria, con una respuesta antiinflamatoria compensatoria posterior, necesaria para restaurar la homeostasis inmunológica previniendo con esto la lesión hacia los tejidos sanos del hospedador.

En situaciones experimentales, el estímulo de un solo patógeno desencadena la transcripción de material genético proinflamatorio produciendo la expresión y liberación de sólo algunos mediadores proinflamatorios. En un sistema de transmisión 1:1, la inactivación de cualquiera de estas vías puede afectar seriamente la capacidad del huésped a responder de forma adecuada ante un patógeno microbiano. Para montar una respuesta inmune efectiva ante un estímulo único, el sistema inmune de los mamíferos debe ser capaz de desarrollar la transcripción de cientos de genes proinflamatorios. Destaca el hecho de que diferentes vías inmunológicas efectoras pueden presentar reactividad cruzada ante ciertos patógenos desarrollando diferentes tipos de lesión ante el estímulo de una misma vía. La expresión de la inmunidad innata se convierte biológicamente redundante y no es propensa a la disfunción por inhibición de algunos mediadores que protegen al sistema en su conjunto de ser paralizado por la disfunción de alguna subunidad de algún modo trivial. La respuesta del huésped a la infección se extiende más allá del sistema inmune e involucra a otros sistemas biológicos que interactúan con el sistema inmune para reducir el potencial de lesión hacia los tejidos del huésped.

La respuesta inmune a un patógeno en un individuo determinado está dada por la interacción de muchos factores dentro de los que destacan pero que no quedan limitados a éstos, la virulencia de los patógenos, la composición genética del individuo y sus comorbilidades preexistentes.

Posterior a la activación de la respuesta inmune desencadenada por un patógeno invasor, su gravedad depende del grado en que se

expresa el sistema inmune innato, que a su vez dependerá de factores genéticos y adquiridos. La respuesta fisiológica a la infección en curso en relación con las comorbilidades preexistentes en el hospedador, difiere de la respuesta en el huésped por lo demás sano.

El evento inicial de la respuesta inmune innata es el reconocimiento del patógeno invasor como una amenaza. Las bacterias y los virus tienen estructuras moleculares que no comparten con el hospedador, siendo comunes e invariables entre los patógenos. Estos patrones moleculares también son expresados por bacterias no patógenas y comensales y, dependiendo del contexto, pueden ser denominados como *patrones moleculares asociados a patógenos* (PMAP) o *patrones moleculares asociados a microbios* (PMAM).¹¹ Desde el punto de vista funcional, los equivalentes endógenos a estos PMAP son proteínas intracelulares expresadas o liberadas posteriores a la lesión de los tejidos del hospedador. Estas proteínas se conocen como alarminas y, junto con los PMAM se conocen como *patrones moleculares asociados a daño* (PMAD).¹² Las células inmunes expresan un conjunto de receptores denominados receptores de reconocimiento de patrones (RRP) los cuales reconocen y se unen a los PMAD expresados en los patógenos invasores y tejidos lesionados del hospedador.

Al menos cuatro familias de RRP son reconocidos: los *receptores de tipo Toll* (TLR), *nucleótido de oligomerización con dominio rico en leucina con repetición de proteínas* (NOD-LRR), *caspara citoplasmática de activación y reclutamiento con dominio de helicasa como el gen inducible de ácido retinoico I* (RIG-I) *de tipo helicasa* (RLH), y el *receptor de lecitina de tipo C* expresado en células dendríticas y mieloides.^{13,14} Estos receptores inician la respuesta por parte de la inmunidad innata y regulan la respuesta inmune adaptativa contra la infección y/o lesión tisular. En los seres humanos, los TLR constituyen una familia de al menos 10 receptores expresados en la superficie de las células inmunes efectoras y constituyen el prototipo de RRP; su estructura y función ilustran muchos de los pasos involucrados en la interacción inicial huésped-patógeno de la sepsis. Los TLR son proteínas transmembrana de dominios extracelulares con repeticiones ricos en leucina y un dominio intracelular homólogo al receptor de interleucina-1.

En sepsis, la activación de la respuesta inmune debido a la liberación de grandes cantidades de PMAD procedentes de los microorganismos invasores o del tejido dañado, condiciona incremento en la expresión de los TLR.^{15,16} La interacción de los TLR con los PMAD prepara al sistema inmune innato para incrementar la reactividad de

los TLR. Circuitos de retroalimentación positiva entre PMAD/PMAP con sus respectivos receptores pueden conducir a la inmuoactivación excesiva, que se caracteriza por una respuesta de citocinas marcadamente desequilibrada con la resultante lesión de los tejidos.¹⁷ Por el contrario, polimorfismos en los TLR han sido relacionados con un mayor riesgo a las infecciones. Este tipo de asociaciones se aplican de igual manera a los polimorfismos en las vías de señalización posteriores. *Polimorfismos de nucleótido único* (SNP) identificados en TLR4-CD14 han sido relacionados con una hiporreactividad frente a lipopolisacáridos.¹⁸

La transducción de señales describe la secuencia de eventos intracelulares en respuesta al acoplamiento de los ligandos con sus receptores específicos o cambios en el “ambiente” extracelular inmediato. Estas interacciones moleculares provocan la inducción de respuestas celulares específicas que van desde la expresión de productos genéticos específicos para la adherencia y quimiotaxis. Casi todas las vías de señalización intracelulares tienen como evento inicial la activación por fosforilación de una proteína diana, las cuales pueden ser factores de transcripción o proteínas reguladoras. Esta activación se logra normalmente por la unión de una enzima a su proteína diana y puede conducir a: 1) activación con alteración de su actividad enzimática; 2) cambios en la estabilidad de la proteína diana; 3) localización subcelular de la proteína, y 4) interacción con otras proteínas. Muchas vías de señalización implican una cascada de dos o más cinasas en serie, lo cual implica una cinasa de tipo ascendente para la activación enzimática y una cinasa descendente cuyo sustrato son los productos de las proteínas resultantes de la interacción sustrato-cinasa ascendente. Las cinasas son capaces de fosforilar a otras cinasas lo que favorece la amplificación de la señal. Por lo tanto, un determinado estímulo puede activar múltiples cascadas de cinasas, y varias cascadas de cinasas pueden ser activadas por diferentes estímulos, lo que conduce a un cierto grado de redundancia en una vía específica de señalización celular.

La consecuencia natural de la amplificación y redundancia en la señalización celular es un grado significativo de superposición y falta de especificidad en los efectos posteriores, requisito para la regulación intracelular efectiva en la transducción de señales estímulo-apropiada protectora del hospedador. Esta regulación negativa con regulación descendente transcripcional es acompañada por la desfosforilación de enzimas relevantes que conducen el retorno a niveles basales de la actividad. Las interacciones se producen entre las cascadas de cinasas de tal manera que el incremento de la

actividad de una cascada determinada produce, por “oposición”, la supresión de la actividad de otra. A este efecto se le ha denominado diafonía (del inglés *cross-talk*). Se dice que entre dos circuitos existe diafonía cuando parte de las señales presentes en uno de ellos, considerado perturbador, aparece en el otro, considerado perturbado). Además, la interacción eficiente cinasa-cinasa se ve facilitada por la colocalización de las cinasas de anclaje o adaptadores de proteínas en los sitios intracelulares relevantes.

Posterior a la unión PMAD/PMAP con sus ligandos específicos (TLR) en sepsis, y posterior a la activación de las cascadas de señalización, se presenta una modificación en la actividad de las principales proteínas intracelulares, factores de transcripción y proteínas reguladoras citosólicas y nucleares.

Para los TLR, la señalización depende principalmente de cuatro proteínas adaptadoras: la *diferenciación mieloide primaria a través de la proteína de respuesta 88* (MyD88) y otras tres proteínas No-MyD88 (TIR, TRIF y TRAM). Estas señales de transducción, MyD88-dependientes y MyD88-independientes, resultan en la activación del factor de transcripción prototipo, el *factor nuclear-kappa-beta* (FN $\kappa\beta$).

95

Factor nuclear kappa-beta

El FN $\kappa\beta$ es el factor de transcripción prototipo involucrado en la modulación y expresión de muchas de las respuestas inflamatorias asociadas con sepsis grave y choque séptico. Este factor consta de dímeros homogéneos o heterogéneos compuestos por proteínas pertenecientes a la familia *Rel* (P50, P105, P52, P100, P65[Rel A], C-Rel). En ausencia de activación celular, el FN $\kappa\beta$ existe en el citoplasma celular en su forma latente por interacción con inhibidores de la familia I κ B (I κ B- α , I κ B- β , I κ B- γ , I κ B- ϵ , Bcl-3, p100, p105). La vía de las cinasas dependientes o no dependientes de MyD88 activan al FN $\kappa\beta$ posterior a su unión con el receptor TLR por diversos estímulos como lo pueden ser productos bacterianos, citocinas, especies reactivas de oxígeno y cambios en el entorno celular como la isquemia. Independiente de la naturaleza del estímulo, la activación se produce por la fosforilación de moléculas I κ B seguido de su degradación por el proteosoma 26S. El resultado de este paso es la traslocación nuclear del FN $\kappa\beta$, su unión a determinadas regiones promotoras de genes y la transcripción de genes. El FN $\kappa\beta$ está in-

volucrado en la inducción de varios productos genéticos predominantemente proinflamatorios.¹⁹⁻²¹

El grado y magnitud de la activación del FNκβ en pacientes sépticos está estrechamente correlacionada con la supervivencia de los pacientes, en particular en los que desarrollan choque séptico. Varios estudios apoyan el hecho de observación de que la señalización deficiente del FNκβ conduce a la inmunosupresión en sepsis, lo que favorece la apoptosis de las células inmunoefectoras con consecuencias indeseables.^{22,23} Por lo tanto, la activación excesiva, especialmente al principio de la enfermedad, o la regulación negativa excesiva, puede producir ya sea una inflamación excesiva con el consecuente daño colateral a los tejidos del hospedador o su contraparte, un estado de inmunoparálisis con daño tisular directo consecuente.

Caspasas

Las *caspasas* son una familia de proteasas sintetizadas a partir de cisteína como proenzimas y activadas por proteólisis. Se subdividen en caspasas *iniciadoras* activadas por autoescisión y, caspasas *ejecutoras* que se activan mediante la escisión provocada por sus contrapartes iniciadoras. Las caspasas juegan un papel importante en los procesos celulares de inflamación y apoptosis que siguen a la interacción PMAD/PMAP-RRP. Después de la escisión, las caspasas producen múltiples cambios fenotípicos observados en la apoptosis, incluyendo la desintegración del citoesqueleto, la fragmentación del DNA e interrupción de la maquinaria molecular para la reparación del DNA celular. A pesar de que los TLR son los RRP más estudiados, los receptores similares a NOD son los más ubicuos. Se cree que, tras el reconocimiento de los patógenos por TLR, una señal es transmitida intracelularmente, la cual es reconocida por el dominio de unión a nucleótidos en el NLR. Dicho reconocimiento da como resultado la activación de un complejo multiproteico denominado “*inflammasoma*”. Los inflammasomas son complejos multienzimáticos que sirven como plataformas moleculares para la activación de las caspasas 1 y 5, resultando en la activación y secreción de citocinas proinflamatorias mediadas por caspasas como la IL-1β e IL-18.

Las señales y mecanismos que generan el ensamblaje/activación del inflammasoma son poco conocidos. Los complejos de inflammasoma montados en sepsis están bien caracterizados y se compo-

nen de dos complejos multiproteínicos diferentes: el inflamasoma NALP1 y NALP3. IL-1 β es una citocina proinflamatoria muy potente que requiere del ensamblaje del complejo inflamasoma como prerrequisito para la activación de la caspasa-1 antes de que su precursor (pro-IL-1 β) sea liberado de su unión con TLR y convertirse en su forma activa, lo cual representa un mecanismo que previene la expresión incontrolada de IL-1 β . Además de la liberación de citocinas proinflamatorias, las caspasas tienen como blanco de acción la enzima DNasa activada de caspasa (CAD). La activación de CAD induce la fragmentación del DNA que lleva a la apoptosis. Dentro de los blancos de las caspasas en el citoesqueleto celular figuran la espectrina, la laminina nuclear y la enzima gelosina, la cual escinde a la actina; todos estos juegan un rol en la desintegración del citoesqueleto celular.^{24,25}

Cinasas del 3-fosfatidilinositol

Las cinasas del 3-fosfatidilinositol (PI3K) son un grupo enzimático que, cuando se activan, catalizan la producción de trifosfato de fosfatidilinositol en la membrana celular. Los PI3K son activados por una gran variedad de factores de crecimiento, hormonas y receptores de quimocinas, que junto con su contrarregulador, la cinasa de serina/treonina (Akt), regulan aspectos fundamentales de los mecanismos encargados de la proliferación y supervivencia celular. Los objetivos secundarios de la señalización por PI3K/Akt incluyen la regulación directa del funcionamiento de los neutrófilos incluyendo la quimiotaxis, la adhesión y apoptosis.²² Existen a la fecha tres isoformas de PI3K identificadas: PI3K-a, PI3K-b, PI3K- γ , siendo esta última encontrada de manera exclusiva en los leucocitos. El PI3K puede funcionar tanto como un regulador positivo como negativo en la señalización de TLR, lo cual dependerá del tipo de célula o especificidad de TLR, activando la señalización ya sea por la vía del FN $\kappa\beta$ o de la MAPK.²⁶

La señalización MAPK consta de tres vías diferentes descritas en los leucocitos: p38, la cinasa extracelular regulada por señales, y la cinasa c-jun NH2 terminal. Todas estas son enzimas serina/treonina que actúan como cinasa final de una cascada de tres cinasas. La vía de la p38 es activada por una amplia gama de PMAP y citocinas inflamatorias además de jugar un importante papel en la producción de citocinas en los neutrófilos, en los mecanismos de adhesión y quimiotaxis, en el *estallido* respiratorio y la apoptosis.^{27,28} La vía

ERK es activada por mitógenos, LPS de los monocitos y la adherencia celular. Su principal función es regular la proliferación y diferenciación celular, además de un importante rol en la producción de citocinas y quimiotaxis a C6a e IL-18. Como mediador positivo de la señalización de TLR, PI3K, junto con p38 y ERK, conduce a la producción de las citocinas proinflamatorias IL-1a, IL-5 e IL-8 tras la entrada microbiana.^{29,30}

La vía JNK es activada por GTPasas de ligandos de receptores, citocinas y radiación ultravioleta. Esta vía es fundamental para regular la proliferación y apoptosis celular. Además de activar la expresión de la respuesta inmune, la vía de señalización PI3K/Akt actúa como mecanismo de retroalimentación negativa endógena que limita la cascada de eventos proinflamatorios y apoptosis. También puede promover la generación de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y ayuda a equilibrar la respuesta Th1 *vs.* Th2.³¹⁻³³ La capacidad de PI3K para modular la cascada de eventos que se presentan en sepsis de manera bidireccional sugiere que podría desempeñar un papel en optimizar la eficacia de la respuesta inmune innata y limitar la inflamación excesiva.

GTPasas Rho

Los receptores de ligandos de la superficie celular consisten en un dominio de unión a ligandos extracelulares conectados por una sola región transmembrana a un dominio intracelular que posee actividad enzimática intrínseca o capacidad de acción enzimática. La familia de la proteína G vinculada a receptores son las más ubicuas y se les conoce como GTPasas. Las subfamilias de las GTPasas, Rho y Rac, juegan un papel central en la regulación de la motilidad celular a través de la reorganización del citoesqueleto de actina tras la unión de proteasas específicas a la superficie celular. Tras la interacción PMAD/RRP, las GTPasas Rho y Rac ayudan a regular los aspectos mecánicos de la respuesta celular del sistema inmunológico innato. Éstos incluyen la migración celular, la captación y fagocitosis de patógenos y el mantenimiento de la integridad endotelial. Se requiere de la activación de Rac1 para la activación de PI3K y la consecuente estimulación de TLR.³⁴⁻³⁶

Liberación de mediadores pro y antiinflamatorios

Una de las consecuencias inmediatas de la señalización celular en sepsis grave y choque séptico es la síntesis y liberación de cantidades crecientes de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica en un intento de activar la mayor cantidad de células efectoras inmunes y reclutarlas al sitio de infección. Estas potentes moléculas se encuentran normalmente presentes en la circulación en bajas concentraciones, pero en altas concentraciones o en exposiciones prolongadas pueden ejercer efectos biológicos potencialmente dañinos. La sobreexpresión de los mediadores de inflamación en las fases iniciales de la sepsis juega un papel preponderante para el posterior desarrollo del choque séptico. A esta liberación secuencial de mediadores inflamatorios se le ha denominado “*tormenta de citocinas*”.

99

Disfunción de la célula efectora inmune y no inmune

La respuesta efectora inmune normal en respuesta a la liberación de citocinas se pierde en la sepsis grave. Esta disfunción puede comprometer a todos los tipos celulares a partir de las células presentadoras de antígenos a neutrófilos y macrófagos.

Disfunción de los neutrófilos en sepsis

Los neutrófilos representan células clave en el sistema inmune innato actuando principalmente mediante el reconocimiento y destrucción de los agentes patógenos a través de una serie coordinada de pasos dentro de los que se incluyen la adhesión, quimiotaxis, fagocitosis y liberación de moléculas citotóxicas, seguido de la muerte celular por apoptosis. En sepsis grave se pierde la regulación funcional de los neutrófilos, lo que condiciona la excesiva activación de los neutrófilos con prolongada supervivencia. Estos neutrófilos activados favorecen la disfunción endotelial, la liberación de moléculas citotóxicas, condicionando lesión inflamatoria en los órganos del hospedador.³⁷

Anafilotoxina C5a

Como parte de la respuesta inmune innata, el sistema del complemento se activa durante la etapa temprana de la sepsis, lo que genera grandes cantidades de anafilotoxina C5a. En altas concentraciones C5a tiene múltiples efectos nocivos. En consecuencia C5a actúa como mediador central de la sepsis mediante la modulación de otros sistemas (cascada de la coagulación, respuestas mediadas por TLR4 y liberación de citocinas como el *factor inhibidor de la migración de macrófagos* [MIF] y HMGB1).³⁸⁻⁴³

Factor inhibidor de la migración de macrófagos

100

Es una de las primeras citocinas aisladas, tiene un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria sistémica y local. Las endobacterias, exotoxinas, mediadores proinflamatorios, así como el TNF- α y C5a, a diferencia de otras citocinas, se expresa constitutivamente en los leucocitos y se almacena en el compartimento intracelular. Después de su secreción, el MIF funciona como una citocina proinflamatoria clásica y promueve la respuesta inmune innata y adaptativa por activación de macrófagos y células T.⁴⁴ La actividad proinflamatoria de MIF está mediada por actividad de su automerasa, que está codificada por un dominio que contiene un sitio catalítico conservado evolutivamente.⁴⁵ Además de mediar su efecto proinflamatorio, el MIF también induce y amplifica la producción de otras citocinas proinflamatorias y regula positivamente la expresión de TLR4 por fagocitos.⁴⁴ En altas concentraciones el MIF evita la apoptosis dependiente de p53 de macrófagos activados que son responsables de la respuesta inflamatoria sostenida. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales el MIF ejerce sus efectos biológicos en el contexto de la inflamación no están del todo elucidados. Aunque el MIF activa vías de señalización intracelulares después de su endocitosis, el complejo receptor CD74 también ha sido descrito que funciona como un receptor de MIF, a través del cual traduce señales mediante CD44.⁴⁶

El MIF es único entre las citocinas, ya que vincula el sistema inmune con el endocrino. En respuesta al estrés, el MIF es secretado por el hipotálamo, en la adenohipófisis y glándula suprarrenal.^{44,47} Es importante destacar que el MIF antagoniza y anula el efecto antiinflamatorio que podrían tener relevancia para el empleo terapéutico

de los corticoesteroides en sepsis.⁴⁴ Los corticoesteroides endógenos inducen la liberación de MIF a partir de células del sistema inmune, por lo que el efecto inhibitor del MIF en la acción de los corticoesteroides es mediante retroalimentación negativa.^{48,49} La producción excesiva de MIF es nociva en la fase aguda de la sepsis ya que los niveles séricos de MIF se han correlacionado con la gravedad de la sepsis. La neutralización o focalización de la actividad del MIF por automerasa es atenuada por la respuesta inflamatoria mejorando la supervivencia de los modelos experimentales en sepsis.^{50,51}

HMGB1

HMGB1 fue descrito originalmente como un factor de transcripción.⁵² Después, se reclasificó como una citocina proinflamatoria convirtiéndose en el foco de un gran número de estudios. HMGB1 es expresado por casi todas las células, excepto en aquellas que carecen de núcleo (eritrocitos), y la principal fuente de la HMGB1 en los procesos de inflamación son los macrófagos, monocitos y neutrófilos.⁵³⁻⁵⁵ HMGB1 puede ser secretado por células del sistema inmune después de su acetilación a nivel nuclear y la subsiguiente translocación hacia el citoplasma, o ser liberado a partir de células necróticas.⁵⁴ La secreción activa de HMGB1 es regulada por la activación del FNκβ, probablemente a través de mecanismos no transcripcionales, aunque la forma en que esto ocurre no es del todo determinada.⁵⁶

Destaca el hecho de que pese a que las células apoptósicas no son una fuente de HMGB1 extracelular, éstas provocan que los macrófagos liberen HMGB1 durante la sepsis.^{57,58} Específicamente el HMGB1 extracelular interactúa con RPR, incluyendo el receptor para los *productos finales de glicación avanzada* (RAGE), TLR2 y TLR4. La señalización inducida por HMGB1 posee efectos pleiotrópicos sobre las células del sistema inmune, promueve la inflamación y potencialmente la disrupción por daño sobre las barreras epiteliales.⁵⁹ Además de la activación de los RPR, el HMGB1 incrementa la actividad proinflamatoria de las citocinas (IL-1β) a través de la unión a estos mediadores, lo que apoya la idea de que HMGB1 podría no actuar únicamente como un mediador proinflamatorio, sino también podría funcionar como un transportador de PMAP.^{60,61}

Aunque HMGB1 se libera a nivel sistémico durante la sepsis, los niveles plasmáticos no necesariamente se correlacionan con el desenlace o supervivencia. En contraste con otras citocinas asociadas con

la sepsis, el pico de liberación de HMGB1 se produce durante las etapas tardías de la enfermedad, y los niveles de la HMGB1 no siempre disminuyen en los pacientes que se han recuperado de un evento de sepsis.⁵³ Las moléculas derivadas de patógenos y estímulos proinflamatorios (como TNF- α , IL-1 β e IFN- γ) inducen la secreción de HMGB1 durante la inflamación.⁵⁴ La interacción entre C5a y su otro receptor, el receptor 2 similar a C5a (C5L2), también desencadenan la liberación de HMGB1 en sepsis.⁴⁶ De manera interesante, la secreción de HMGB1 es bajo la influencia del sistema nervioso autónomo. La activación de la vía colinérgica antiinflamatoria suprime la secreción de HMGB1 de los macrófagos en sepsis mejorando la supervivencia.⁵⁶ Dado los efectos pleiotrópicos de HMGB1 en la respuesta inflamatoria y su liberación tardía en la sepsis, HMGB1 podría ser un blanco terapéutico prometedor

Citocina IL-17A

El reciente descubrimiento de la familia de las citocinas IL-17, las cuales han surgido como importantes mediadores de la regulación inmune, han permitido ampliar nuestro conocimiento sobre la interacción entre la respuesta inmune innata y adaptativa. El primer miembro de esta familia descrito fue IL-17, la cual es una citocina proinflamatoria principalmente producida por células TH17. IL-17A también es secretada por otros tipos de células del sistema inmune, incluyendo a los neutrófilos, linfocitos T CD8+, células asesinas naturales, y algunos subconjuntos de células TH y células T- $\gamma\delta$. En resumen, IL-17A está involucrada en la mediación de la respuesta proinflamatoria mediante la activación y producción de muchas otras citocinas (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) y proporciona la *diafonía* entre los linfocitos y fagocitos.⁶²

Se ha demostrado de manera reciente en modelos experimentales de sepsis que el incremento de los niveles de IL-17A tiene efectos deletéreos. Que la neutralización de IL-17A mejora notablemente la supervivencia, e inclusive cuando el tratamiento ha sido administrado de manera tardía hasta 12 h de haber sido inducida la sepsis de manera experimental. Los efectos protectores del bloqueo de IL-17A se han asociado con una marcada atenuación de la bacteriemia y reducción notable de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias. De acuerdo con estos datos, la producción *in vitro* de mediadores proinflamatorios por los macrófagos en respuesta a LPS es significativamente superior en presencia de IL-17A recom-

binante. Sin embargo, todavía no se sabe si los niveles de IL-17A se incrementan en pacientes con sepsis, o durante qué fase de la sepsis la neutralización de IL-17A sería benéfica en el entorno clínico. Debido a que la producción de IL-17 es importante para orquestar la respuesta inmune contra infecciones específicas, el bloqueo de la IL-17A en determinadas condiciones podría condicionar más daño que beneficio. Por lo tanto, queda aún por determinar si IL-17A es un blanco útil de intervención terapéutica en la sepsis.⁶³

Apoptosis acelerada linfocítica

Los linfocitos T colaboradores desempeñan un papel clave en la respuesta inmune adaptativa después de ser activados por las células presentadoras de antígenos del sistema inmune innato. Después de ser activadas, la respuesta inicial de los linfocitos es de tipo proinflamatorio, con la aparición de un fenotipo regulador después de varios días. La sepsis grave se caracteriza por la muerte acelerada por apoptosis de los linfocitos que conlleva a la depleción de los mismos con pérdida de su función reguladora.³⁷

103

Factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 β

Estas dos citocinas están asociadas con la disfunción del miocito cardíaco y pueden explicar parte de la fisiopatogenia de la depresión miocárdica temprana observada en sepsis. Estas citocinas son potentes inductores de la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS), la cual representa quizás uno de los mecanismos directos de la depresión miocárdica.⁶⁴

Óxido nítrico

La sepsis grave está asociada con incremento de la expresión de la iNOS y aumento de la producción de óxido nítrico. El NO interfiere con el metabolismo del calcio en los miocitos lo cual puede deteriorar su función contráctil. Además, las especies reactivas de nitrógeno como el peroxinitrito, el cual es producto de la interacción del NO con el ion superóxido, resulta directamente tóxico para el miocito vascular y cardíaco.⁶⁵

Disregulación de la cascada plasmática

Complementopatía

El sistema del complemento se puede activar a través de tres vías diferentes que convergen en la generación de las anafilotoxinas C3a y C5a, C4a y el complejo de ataque a la membrana (MAC; también conocido como C5b-C9). En los ensayos clínicos de sepsis, el incremento plasmático de las concentraciones de C3a, C4a y C5a, se han relacionado con un peor pronóstico y sobrevida.^{66,67} Destaca el hecho de que C3a podría además de actuar como anafilotoxina proinflamatoria, tener propiedades antiinflamatorias. En el modelo murino de sepsis, los ratones con deficiencia de C3AR fueron más susceptibles a desarrollar estado de choque por endotoxemia, el cual fue acompañado de un incremento en la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias. La unión de C3a a C3AR puede activar la secreción de hormonas antiinflamatorias a través de la glándula hipófisis, lo que podría explicar la capacidad antiinflamatoria de C3a.^{68,69}

Nuevos descubrimientos continúan incrementando nuestro acervo y comprensión acerca de los numerosos efectos nocivos derivados de la producción excesiva de C5a durante la sepsis. Los efectos derivados de C5a contribuyen al desarrollo de la parálisis inmune, disfunción y falla multiorgánica, la apoptosis de timocitos y células de la médula suprarrenal así como el desequilibrio en el sistema de la coagulación.⁷⁰⁻⁷⁴ Además, C5a está ampliamente relacionada con el desarrollo de miocardiopatía mediada por sepsis.⁷⁵

Estudios realizados de forma reciente confirman el importante papel de C5a en la fisiopatogenia de la sepsis.⁴⁶ Además de C5AR, C5a puede unirse específicamente a un segundo receptor, C5L2, la función del cual era desconocida hasta hace poco tiempo. Originalmente se postuló que C5L2 funcionaba como un receptor “señuelo” para C5a, compitiendo con C5AR por la unión de C5a, aunque la evidencia reciente indica que C5L2 es un receptor funcional.^{46,76,77} Actualmente existe evidencia de que C5AR y C5L2 cooperan para potenciar la respuesta inflamatoria durante la sepsis, aunque cada receptor puede tener roles funcionales específicos y diferentes.⁴⁶

Coagulopatía

En el ámbito clínico de la sepsis, la disregulación de la cascada de coagulación destaca por el desarrollo de múltiples complicaciones. La magnitud de la activación de la cascada de la coagulación durante la sepsis puede variar desde un nivel insignificante hasta la aparición de CID inclusive.

En la fase inicial de CID, la activación de la trombina da como resultado la formación intra y extravascular de fibrina (proceso conocido como hipercoagulabilidad), seguido por el consumo de factores de la coagulación y disfunción plaquetaria. En la fase tardía de la CID, el acúmulo de fibrina a nivel microvascular se asocia a menudo con el desarrollo de disfunción y falla multiorgánica, este fracaso atribuido a las perturbaciones de la microcirculación.⁷⁸ La CID desarrolla inflamación y activa la coagulación, e interactúa de manera bidireccional.⁷⁹

La trombina activada puede promover la activación de diversas vías proinflamatorias, dentro de las que se incluyen la producción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6) y la generación de C5a, a su vez que pueden estimular la coagulación.^{80,81} El factor tisular (FT), que es una molécula central para la iniciación de la CID, es expresada por las células endoteliales activadas y por células que no están normalmente expuestas al flujo sanguíneo, como las células subendoteliales, fibroblastos y también por células inmunes circulantes. En sepsis, el entorno proinflamatorio provoca en las células mononucleares la expresión de FT en su superficie, que conduce a la activación del sistema de coagulación.^{82,83}

Otra consecuencia de la CID es la inhibición de la fibrinólisis. Además de la disfunción de las células endoteliales durante la sepsis, que también se produce como resultado del ambiente proinflamatorio, el aumento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) dan lugar a alteraciones en la eliminación de la fibrina. Asimismo, el consumo de diversos factores que normalmente regulan la generación de trombina, como la antitrombina III, proteína C e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), contribuye al desarrollo de CID.^{84,85}

La proteína C, la cual es un regulador de la cascada de coagulación, es activada por la trombina unida a trombomodulina y por el receptor endotelial de la proteína C (EPCR) en las células endote-

liales. Después de la disociación de EPCR, la proteína C activada se une a su cofactor, la proteína S, que luego resulta en la inactivación de los factores de coagulación Va y VIIIa. Además de su actividad anticoagulante, la proteína C activada tiene propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias profundas. Disminuye notablemente la apoptosis de las células endoteliales y linfocitos y, ejerce efectos profibrinolíticos al inhibir al PAI-1. Los efectos antiinflamatorios de la proteína C activada están mediados a través del EPCR y su unión al receptor activado por la proteasa-1 (PAR1), el cual juega un papel central en la vinculación de la coagulación y la inflamación.^{86,87}

La vía de la proteína C es particularmente susceptible de inhibición como respuesta a la inflamación en la CID mediada por sepsis.⁸⁰ Además de la disminución en el nivel de la proteína C, la regulación a la baja, la expresión y escisión del complejo trombomodulina-EPCR, son las principales causas de la disfunción de la vía de la proteína C. El HMGB1 inhibe la vía de la proteína C al interferir con el complejo trombina-trombomodulina y también promueve la coagulación por estimulación del FT y la expresión e inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA), una proteasa de serina de la superficie de las células endoteliales que activa a la plasmina en la cascada de la fibrinólisis.^{88,89}

Vinculación entre el sistema del complemento y la coagulación

Tradicionalmente los sistemas del complemento y de la coagulación se describen como cascadas separadas. Como descendientes de una vía ancestral común, ambas son cascadas proteolíticas compuestas de proteasas de serina con características estructurales comunes y estímulos activadores comunes.⁷⁹

Esta relación no se limita a la similitud bioquímica de sus proteasas de serina, dado que estas dos vías también están vinculadas por muchas conexiones mutuas que conforman una red compleja.

Durante la sepsis, la vía de coagulación activada predispone a la trombosis y CID, lo cual puede agravar aún más la respuesta inflamatoria excesiva y activar al complemento. Una interacción bien conocida entre el complemento y la coagulación es la activación de la vía clásica del complemento a través del factor de la coagulación XIIa, el cual puede activar el componente C1 del complemento. De

manera más reciente, se ha demostrado que la trombina puede funcionar como una C5 convertasa en un modo C3-independiente. Esta *diafonía* es en particular interesante, no sólo porque la trombina y C5a son factores centrales de sus respectivas cascadas, sino también porque esto indica que C5a y el MAC pueden ser generados en ausencia de la activación del complemento. De forma similar a la trombina, la calicreína y la plasmina se unen directamente a C3 y sus fragmentos activos. En un circuito de retroalimentación negativa indirecta, la trombina activada-TAFI inactiva a C3a y C5a.⁹⁰⁻⁹²

El sistema del complemento amplifica la coagulación mediante la modificación de los fosfolípidos de las membranas (requeridas para la iniciación de la coagulación a través de FT), por activación de las plaquetas, induciendo la expresión del FT y PAI-1 por los leucocitos.^{93,94} En consecuencia, el bloqueo de C5a en el modelo experimental de sepsis mejoró notablemente los efectos de CID.⁷⁴ Además, la proteasa 2 de serina-lectina unida a manan (MASP2), una proteasa que es característica en la activación del complemento a través de la vía de la lecitina, puede activar la coagulación mediante la escisión de la trombina en trombina activada.⁹⁵

La actividad procoagulante del complemento se amplifica cuando los mecanismos anticoagulantes son inhibidos. Además, se han documentado múltiples influencias indirectas del sistema del complemento sobre la cascada de la coagulación que son mediadas a través de otros factores proinflamatorios (TNF, IL-6 y HMGB1).

107

Conclusiones

La sepsis grave y el choque séptico representan un importante reto para los médicos. Los avances en el conocimiento de los mecanismos biomoleculares que orquestan la fisiopatogenia de la sepsis grave y el choque séptico nos han permitido mejorar de manera significativa nuestra comprensión de esta grave entidad patológica, lo que se ha traducido en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la atención y sobrevida de los enfermos afectados por esta entidad devastadora.

Referencias

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med.* 2006;32:2077.
2. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;173:256-63.
3. Schottmueller H. Wesen und Behandlung der Sepsis (The nature and therapy of sepsis). *Inn Med.* 1914;31:257-80 (en alemán).
4. Kumar A, Parrillo J. Shock: classification, pathophysiology, and approach to management. En: Parrillo JE, Dellinger RP (ed). *Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: pp 377-422.
5. Campisi L, Brau F, Glaichenhaus N. Imaging host-pathogen interactions. *Immunol Rev.* 2008;221: 188-99.
6. Bassler BL. Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. *Cell.* 2002;109:421-4.
7. Taga ME, Bassler BL. Chemical communication among bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14549-54.
8. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science.* 1998;280:295-8.
9. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:165-99.
10. Whiteley M, Lee KM, Greenberg EP. Identification of genes controlled by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:13904-9.
11. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:345-52.
12. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:32-43.
13. Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol.* 2006;27:352-7.
14. Granucci F, Foti M, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cell biology. *Adv Immunol.* 2005;88:193-233.
15. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med.* 2007;84:712-25.
16. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, et al. Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock.* 2006;26:430-7.
17. Paterson HM, Murphy TJ, Purcell EJ, et al. Injury primes the innate immune system for enhanced toll-like receptor reactivity. *J Immunol.* 2003;171:1473-83.
18. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock.* 2005;24:300-12.

19. Arcaroli J, Silva E, Maloney JP, et al. Variant IRAK-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappa B activation and worse outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1335-41.
20. Zaph C, Troy AE, Taylor BC, et al. Epithelial cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature.* 2007;446:552-6.
21. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:193-219.
22. Peck-Palmer OM, Unsinger J, Chang KC, et al. Deletion of MyD88 markedly attenuates sepsis-induced T and B lymphocyte apoptosis but worsens survival. *J Leukoc Biol.* 2008;83:1009-18.
23. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, et al. Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukine-10 production differ during systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168: 158-64.
24. Ayscough KR, Gourlay CW. The actin cytoskeleton: a key regulator of apoptosis and aging. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:583-9.
25. Fischer U, Jänicke RU, Schulze-Osthoff K. Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death Differ.* 2003;10:76-100.
26. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002;296:1655-7.
27. Nick JA, Young SK, Arndt PG, et al. Selective suppression of neutrophil accumulation in ongoing pulmonary inflammation by systemic inhibition of p38 MAP kinase. *J Immunol.* 2002;169:5260-9.
28. Yum HK, Arcaroli J, Kupfner J, et al. Involvement of phosphoinositide 3-kinases in neutrophil activation and the development of acute lung injury. *J Immunol.* 2001;167:6601-8.
29. Ojaneimi M, Glumoff V, Harju K, et al. Phosphatidylinositol kinase is involved in Toll-like receptor 4-mediated cytokine expression in mouse macrophages. *Eur J Immunol.* 2003;335:597-605.
30. Guillot L, Le Goffic R, Bloch S, et al. Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus. *J Biol Chem.* 2005;280:5571-80.
31. Guha M, Mackman N. The PI3K-Akt pathway limits LPS activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *J Biol Chem.* 2002;277:32124-32.
32. Pengal RA, Ganesan LP, Wei G, et al. Lipopolysaccharide-induced production of interleukin-10 is promoted by the serin threonine kinase Akt. *Mol Immunol.* 2006;43:1557-64.
33. Fukao T, Koyasu S. PI3K and negative regulation of TLR signaling. *Trends Immunol.* 2003;24:358-63.
34. Hall A. Rho GT. Pases and the actin cytoskeleton. *Science.* 1998;279:509-14.
35. Ruse M, Knaus UG. New players in TLR-mediated innate immunity. *Immunol Res.* 2006;34:33-48.

36. Arbibe L, Mira JP, Teusch N, et al. Toll-like receptor 2-mediated NF-kappa B activation requires a Racl dependent pathway. *Nat Immunol.* 2000;1:533-54.
37. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-50.
38. Huber-Lang M, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature Med.* 2006;12:682-7.
39. Hawlisch H, et al. C5a negatively regulates Toll-like receptor-4-induced immune responses. *Immunity.* 2005;22:415-26.
40. Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nature Rev Immunol.* 2004;4:133-42.
41. Ritis K, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006;177:4794-802.
42. Riedemann NC, et al. Regulatory role of C5a on macrophage migration inhibitory factor release from neutrophils. *J Immunol.* 2004;173:1355-9.
43. Rittirsch D, et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nature Med.* 2008;14:551-7.
44. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nature Rev Immunol.* 2003;3:791-800.
45. Lubetsky JB, et al. The tautomerase active site of macrophage migration inhibitory factor is a potential target for discovery of novel anti-inflammatory agents. *J Biol Chem.* 2002;277:24976-82.
46. Shi X, et al. CD44 is the signaling component of the macrophage migration inhibitory factor-CD74 receptor complex. *Immunity.* 2006;25:595-606.
47. Bernhagen J, et al. MIF is pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature.* 1993;365:756-9.
48. Leng L, et al. MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J Exp Med.* 2003;197:1467-76.
49. Mitchell RA, Metz CN, Peng T, Bucala R. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. *J Biol Chem.* 1999;274:18100-6.
50. Calandra T, et al. Protection from septic choque by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nature Med.* 2000;6:164-70.
51. Al-Abed Y, et al. ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis. *J Biol Chem.* 2005;280:36541-4.
52. Muller S, et al. New EMBO member's review. The double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. *EMBO J.* 2001;20:4337-40.
53. Wang H, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285:248-51.

54. Lotze MT, Tracey KJ. High mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nature Rev Immunol.* 2005;5:331-42.
55. Kim JY, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L958-65.
56. Wang H, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nature Med.* 2004;10:1216-21.
57. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002;418:191-5.
58. Qin S, et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med.* 2006;203:1637-42.
59. Hori O, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem.* 1995;270:25752-61.
60. Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol.* 2008;180:2531-7.
61. Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med.* 2008;14:476-84.
62. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T-cell lineage. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-52.
63. Flierl MA, et al. Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis. *FASEB J.* 2008;22:2198-2205.
64. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med.* 1996;183:949-58.
65. Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, et al. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. *Circulation.* 2000;102:1440-6.
66. Nakae H, et al. Serum complement levels and severity of sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1994;84:189-95.
67. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome – too much of a good thing? *N Engl J Med.* 2003;348:167-9.
68. Kildsgaard J, et al. Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a in endotoxin shock. *J Immunol.* 2000;165:5406-9.
69. Francis K, et al. Complement C3a receptors in the pituitary gland: a novel pathway by which an innate immune molecule releases hormones involved in the control of inflammation. *FASEB J.* 2003;17:2266-8.
70. Huber-Lang MS, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol.* 2002;169:3223-31.

71. Huber-Lang M, et al. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol.* 2001;166:1193-9.
72. Reidemann NC, et al. C5a receptor and thymocyte apoptosis in sepsis. *FASEB J.* 2002;16:887-8.
73. Frierl MA, et al. The complement anaphylatoxin C5a induces apoptosis in adrenomedullary cells during experimental sepsis. *PLoS ONE.* 2008;3:e2560.
74. Laudes IJ, et al. Anti-c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein in changes in a rat model of sepsis. *Am J Pathol.* 2002;160:1867-75.
75. Niederbichler AD, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of sepsis cardiac dysfunction. *J Exp Med.* 2006;203:53-61.
76. Gerard NP, et al. An anti-inflammatory function for the complement anaphylatoxin C5a-binding protein, C5L2. *J Biol Chem.* 2005;280:39677-80.
77. Chen NJ, et al. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. *Nature.* 2007;446:203-7.
78. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2000;22:401-4.
79. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res.* 2004;114: 321-7.
80. Stouthard JM, et al. Interleukine-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost.* 1996;76:738-42.
81. Bevilacqua MP, et al. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukine-1. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1986;83:4533-7.
82. Bernard GR, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
83. Maugeri N, et al. Human polymorphonuclear leukocytes produce and express functional tissue factor upon stimulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1323-30.
84. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Wuilemin WA. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res.* 2006;118:205-12.
85. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation bases on current understanding of pathophysiology. *Am Med.* 2004;36:41-9.
86. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003;124:S26-32.
87. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem.* 2001;276:11199-203.
88. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem.* 1994;269:26486-91.
89. Ito T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats. *J Thromb Haemost.* 2007;5:109-16.

90. Goldberger G, et al. NH₂-terminal structure and cleavage of guinea pig pro-C₃, the precursor of the third complement component. *J Biol Chem.* 1981;256:12617-9.
91. Thoman ML, Meuth JL, Morgan EL, Weigle WO, Hugli TE. C₃d-K a kallikrein cleavage fragment of iC₃b is a potent inhibitor of cellular proliferation. *J Immunol.* 1984;133:2629-33.
92. Campbell W, Okada N, Okada H. Carboxypeptidase R is an inactivator of complement-derived inflammatory peptides and inhibitor of fibrinolysis. *Immunol Rev.* 2001;180:162-7.
93. Wojta J, et al. C₅a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. *Blood.* 2002;100:517-23.
94. Muhlfelder TW, et al. C₅ chemotatic fragment induces leukocyte production of tissue factor activity: a link between complement and coagulation. *J Clin Invest.* 1979;63:147-50.
95. Krarup A, Wallis R, Presanis JS, Gal P, Sim RB. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2. *PLoS ONE.* 2007;2:e623.

DISFUNCIÓN DE COAGULACIÓN Y TROMBOPROFILAXIS EN SEPSIS

Stella Maris Calvo Negreira

7

Introducción

115

Inicialmente se enfatizó la inflamación como el proceso dominante en la evolución de la sepsis hacia la disfunción orgánica múltiple (DOM). El paradigma actual de la sepsis es una disfunción de la homeostasis con la activación simultánea de la inflamación y la coagulación unida a disminución de la fibrinólisis y de los mecanismos anticoagulantes que producen un estado protrombótico antifibrinolítico que puede llevar a la DOM. El conocimiento de la relación inflamación-endotelio-coagulación en la sepsis es básico para la búsqueda de nuevas terapéuticas a fin de lograr abatir una mortalidad que no ha cambiado en los últimos años.

La sepsis se acompaña siempre de alteraciones de la coagulación de expresión variable desde una activación de la misma evidenciada por marcadores de la hemostasia específicos o una hipertrombicidad subclínica que puede contribuir al desarrollo de una enfermedad tromboembólica localizada, hasta la activación sistémica de la coagulación con formación masiva de trombina y de fibrina con consumo de plaquetas y de factores constituyendo una coagulación intravascular diseminada (CID).¹⁻⁵

Incidencia

Las alteraciones de la coagulación son frecuentes,⁶ hasta 50 a 70% de los pacientes las presentan en forma clínicamente significativa, en tanto que 29 a 53% de las sepsis severas pueden tener CID manifiesta.⁷⁻¹¹ Recientemente un estudio sobre neumonía comunitaria encontró que las alteraciones de la coagulación también eran frecuentes en pacientes que nunca desarrollaron DOM.¹²

Nuevo modelo de la coagulación

Es complejo e involucra el endotelio y diferentes superficies celulares donde se producen las reacciones. Los receptores comparten múltiples interacciones con otros sistemas,^{13,14} y se superpone a los mecanismos que desencadenan la apoptosis celular. Tiene tres fases consecutivas: fase inicial, de amplificación, y de propagación

Fase inicial

El factor tisular (FT) es una glicoproteína transmembrana expresada en una variedad de células del organismo que no tienen contacto directo con la sangre.³ Los monocitos y macrófagos circulantes también pueden expresar el FT, éste requiere de la disrupción del endotelio para activarse. La coagulación se inicia cuando la sangre circulante se pone en contacto con el FT del subendotelio como es el caso de la lesión vascular o cuando se induce la expresión del FT en las superficies de monocitos o células endoteliales luego de la estimulación por productos bacterianos o por citocinas proinflamatorias.^{1,2,15,16} El FT se une al factor VII que se activa formando el complejo FT-factor VII activado (FVIIa) llamado complejo tenasa extrínseco, que sobre una superficie celular activa directamente a los factores IX (FIX) y X (FX) formando pequeñas cantidades de trombina que activan a los FVIII y FV y las plaquetas.

Fase de amplificación

El FIX forma con el factor VIII (FVIII) el complejo tenasa intrínseco que actuando sobre la plaqueta amplifica la respuesta al producir FXa y gran cantidad de trombina. La trombina acelera la activación plaquetaria e integra sistemas de retroalimentación activando a los factores XI, IX, VIII y V. El FVa aumenta la capacidad del FXa de activar la trombina. La trombina es el efector más importante que estimula la agregación plaquetaria y amplifica la coagulación y la inflamación al activar neutrófilos y al endotelio^{17,18} y es el nexo entre lesión tisular, inflamación y coagulación. Activa además al inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI, *thrombin-activable fibrinolysis inhibitor*). La trombina tiene otras acciones no relacionadas con la coagulación: induce la producción

endotelial de interleucinas 6 y 8.³ Tiene además propiedades anti-inflamatorias, anticoagulantes, antitrombóticas y de estimulación de la proliferación celular.^{14,18}

Fase de propagación

Por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaquetas y la activación de los factores, se producen grandes cantidades de FXa. El FXa forma con el FVa, protrombina y calcio, el complejo protrombinasa que transforma la protrombina en trombina. La trombina transforma el fibrinógeno en monómeros de fibrina que se polimerizan formando la matriz fibrosa que refuerza el coágulo y rodea las bacterias facilitando su fagocitosis.¹⁹ Además activa al FXIII que estabiliza el coágulo. La coagulación interacciona a través del FXII con el sistema de quininas, del complemento, y el sistema fibrinolítico.

117

Mecanismos antitrombóticos que regulan la coagulación

Inhibidor plasmático de la vía del factor tisular

El TFPI (por sus siglas en inglés) suprime el inicio de la generación de trombina. Se une al FXa inhibiéndolo y así forma un complejo que inhibe al complejo FVII–FT impidiendo que active al FX.^{5,10} Actúa sobre el endotelio al que se une por proteoglicanos. Es un cofactor de la heparina y se libera del endotelio al administrar heparina. Si el estímulo en la formación de trombina es limitado, el TFPI puede limitar la formación de trombina. Sin embargo en la sepsis severa cuando el estímulo es una liberación continua de FT y el suministro de TFPI es limitado, el resultado final es sólo un retardo transitorio en la formación de trombina.²⁰

Antitrombina

Es el principal inhibidor de la trombina a la que se une en una relación 1:1. Regula la fase de amplificación de la coagulación. Actúa inhibiendo a todas las serinas proteasas, sobre todo a FXa y la trom-

bina.² Circula libremente en el plasma y cambia su configuración en los glicosaminoglicanos del endotelio. Una vez que el sulfato de heparán glicosamina se acopla al sitio de unión, induce la formación de cambios conformacionales en su sitio reactivo que aumentan entre 1 000 a 4 000 veces el efecto inhibitorio de la antitrombina (AT). La AT al inhibir la trombina atenúa la activación de muchos mediadores de la inflamación pero tiene además propiedades antiinflamatorias independientes de su actividad anticoagulante.² Las acciones antiinflamatorias son indirectas a través de liberación de prostaciclina,^{2,17} e inmunomodulatorias directas sobre células limitando las vías de señalización como es la translocación del FNκβ, lo que atenúa la producción de citocinas y la actividad quimioestática y limita la adherencia de células al endotelio.^{1,2,21} La heparina altera la afinidad del endotelio por la AT lo que limita sus efectos antiinflamatorios.²²

Proteína C

Es una proteína vitamina K-dependiente que circula en forma inactiva y que se activa al ser clivada por la trombina.¹⁶ En la superficie endotelial la trombina se une a la trombomodulina (TM), un cofactor que predomina en el endotelio de la microcirculación²² y que cambia la especificidad de la trombina reduciendo su actividad anticoagulante.^{14,17} La proteína C (PC) se activa por proteólisis sobre el complejo trombina-TM. La presencia de TM soluble en plasma es un marcador de lesión endotelial y no activa en forma eficaz a la PC.²³ La activación de la PC aumenta por la presencia de un receptor endotelial de la PC (EPCR).^{1,2,10,15,16} La EPCR amplifica los efectos anticoagulantes y antiinflamatorios de la PC activada (aPC).^{1,2} La TM, la aPC y EPCR tienen diferentes funciones regulatorias sobre la coagulación, fibrinólisis, inflamación y apoptosis integradas para mantener la homeostasis.^{14,16,24,25}

La proteína S es clave para aumentar la actividad de la aPC.^{16,20} El complejo aPC-proteína S inactiva a los FVa y FVIIIa que actúan en la fase de amplificación de la coagulación y limita así la generación de trombina.^{10,15,26} La aPC tiene una vida media de 15 min circulando por micro y macrocirculación.¹⁶ La aPC es inhibida en el plasma por los inhibidores de la serinas proteasas como la α1-antitripsina o la α2-macroglobulina.¹⁶

La aPC es un potente inhibidor de la generación de trombina al suprimir su formación^{6,22} y aumenta la fibrinólisis al neutralizar el

inhibidor de activador del plasminógeno 1 (PAI-1) lo que impide la inactivación del activador tisular del plasminógeno (t-PA).^{14,16,26} El complejo trombina-TM cataliza la conversión del TAFI.^{3,25} La aPC inhibe el efecto activador de la trombina sobre el TAFI disminuyendo su efecto antifibrinolítico.^{22,26,27} La activación del TAFI es básica para la inactivación del factor C5a del complemento.²⁵

La aPC tiene propiedades antiinflamatorias indirectas ya que al inhibir la generación de trombina interfiere con sus actividades proinflamatorias (activación plaquetaria, quimiotaxis inducida por las citocinas para monocitos y neutrófilos y sobrerregulación de las moléculas de adhesión de leucocitos).^{14,16,24} También tiene acciones antiinflamatorias por mecanismos directos: 1) inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-1) así como la expresión de moléculas de adhesión y del FT inducido por el TNF- α sobre las células endoteliales y los leucocitos;²⁶ 2) protección de la integridad de las barreras endoteliales, y 3) prevención de la activación de neutrófilos e inhibición de la adhesión y del *rolling* de los leucocitos limitando así la diapédesis.^{2,14,16,18,24,26} Estos efectos se producen a través de la inhibición de la vía del NF- κ B.^{2,16} La aPC suprime la producción de citocinas proinflamatorias de los macrófagos, aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias.^{16,26,28}

También tiene propiedades antiapoptóticas independientes actuando sobre las vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis,^{2,4,14,16,24,26,28} propiedades antioxidantes,⁴ y antihistonas,¹⁶ estabiliza membranas,^{6,22} previene la pérdida de la función de barrera del endotelio^{2,4,26} e inhibe la hiperpermeabilidad inducida por la trombina.^{15,26}

La vía de la PC sobre las células endoteliales se considera un mecanismo autocrino que protege el endotelio durante la inflamación. Los efectos antiinflamatorios de la aPC sobre células endoteliales y leucocitos se producen por la unión de la aPC a receptores de membrana que llevan la señal hacia la célula (EPCR para las células endoteliales y CD11b presente en la superficie de los macrófagos).^{2,16,28} El principal mecanismo protector de la aPC implica su unión con el ERCP2,²⁶ y el clivaje del receptor activado por la proteasa 1 (PAR-1) suprimiendo la síntesis de citocinas proinflamatorias y de las vías proapoptóticas intracelulares y activando las propiedades de barrera del endotelio.^{26,28}

Estos tres anticoagulantes naturales están en el endotelio y actúan en forma conjunta para limitar la excesiva generación de trombina e inducir un grado de anticoagulación que depende del inhibidor, pero también de su concentración, vida media, actividad

de los cofactores y presencia de otras alteraciones de la hemostasia. Todo esto explica las complicaciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos con ellos.²⁹⁻³¹

Fibrinólisis

Contrabalancea la coagulación y se inicia al mismo tiempo que ella. En respuesta a la formación de fibrina y a la inflamación, se segregan una serie de proteasas como el t-PA y el activador de plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA) del endotelio que transforman el plasminógeno del coágulo en plasmina que degrada al fibrinógeno y a la fibrina polimerizada en múltiples sitios. La lisis de la fibrina libera productos de degradación de la fibrina (PDF) incluidos los dímeros D que son dos dominios de monómeros adyacentes de fibrina entrecruzados por el factor XIIIa.

La fibrinólisis está regulada por dos inhibidores cuya formación es estimulada por la trombina: PAI-1 y TAFI también con propiedades antiinflamatorias.¹⁴

120

Relación endotelio-inflamación-coagulación

La interrelación entre la inflamación y la coagulación es un mecanismo básico que controla la respuesta del huésped a los microorganismos tendiendo a localizar y eliminar rápidamente los patógenos y reparar cualquier daño tisular ocurrido. Cuando el daño es localizado, esta relación es eficaz, pero en la sepsis la respuesta de la inflamación y la coagulación diseminadas y excesivas se consideran las responsables de la DOM y eventual muerte de estos pacientes.²⁸

El endotelio es el órgano clave para mantener la homeostasis³² y una fábrica de factores anticoagulantes (TFPI, heparán, TM, t-PA, EPCR) y procoagulantes (FT, factor de Von Willebrand, PAI- 1).^{4,5,19,33} El glucocáliz del endotelio tiene un rol no sólo en la coagulación sino también en el mantenimiento de las funciones de barrera, la vasodilatación mediada por el óxido nítrico y las funciones antioxidantes.^{2,10} El daño endotelial estimula la coagulación, inhibe la fibrinólisis al consumir sus promotores naturales y exacerba aún más la inflamación perpetuando y amplificando el proceso.^{18,19} En la sepsis se pierde este equilibrio generando daño endotelial expresado como activación, disfunción o lesión según la intensidad y duración

del estímulo.³² Hay pues un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico difuso donde múltiples estirpes celulares liberan citocinas proinflamatorias. Las enzimas de la coagulación pueden determinar amplificación de la respuesta inflamatoria y viceversa.^{1,3,5}

Inflamación

Es una respuesta local inespecífica a la lesión tisular. En la infección se liberan simultáneamente mediadores pro y antiinflamatorios cuyo equilibrio activa las defensas permitiendo limitar y erradicar el germen, reparar los tejidos y cicatrizar.

Los microorganismos tienen elementos celulares que no están presentes en los vertebrados conocidos como PAMP (*pathogen associated molecular patterns*).⁵ Durante la infección las células del huésped generan factores como señales de alarma (alarminas) que junto con los PAMP se denominan DAMP (*danger associated molecular patterns*).⁵ Los PAMP y DAMP son reconocidos por las células inmunes y otras células del huésped a través de receptores específicos llamados PRR (*pattern recognition receptors*) dentro de los cuales se hallan los receptores *Toll like* y los receptores del complemento.⁵

Los productos bacterianos interactúan con receptores específicos como CD14 o receptores *toll-like* (TLR-4) activando al FN κ β en los monocitos y produciendo citocinas proinflamatorias como TNF- α , e IL-1, IL-6.^{2,16,26} Las citocinas atraen neutrófilos activados a la zona de inflamación los cuales liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de O₂ que amplifican el daño tisular y endotelial al estimular su apoptosis.¹⁸ Las citocinas estimulan al endotelio y plaquetas que expresan moléculas de adhesión celular (E-selectina y P-selectina) promotoras de adhesión de neutrófilos,² proteasas, prostaglandinas, leucotrienos y liberan FT del endotelio y de monocitos activados. La IL-6 actúa sobre todo en la activación de la coagulación y la IL-1 y el TNF- α tienen un rol en la regulación de la anticoagulación fisiológica.^{1,2} Las células endoteliales interfieren así en forma directa en el inicio y regulación de la producción de fibrina y su eliminación en la sepsis.³

Las citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación, incluidos productos de activación del complemento, actúan en conjunto con los microorganismos o sus productos para desencadenar las vías de la coagulación, CID y de la DOM.⁴ Las células endoteliales responden a la liberación de citocinas por los leucocitos activados pero también pueden liberar citocinas ellas mismas.³ El FT es un mediador clave entre los procesos inflama-

torios y la coagulación; activándolos simultáneamente.^{15,26} El FT se ha detectado también en el plasma en micropartículas liberadas por leucocitos, células endoteliales y plaquetas que lo transfieren así a células como los granulocitos que no lo pueden generar y han sido implicadas en la activación de la inflamación y de la coagulación en la sepsis.^{1,2,15,26} Las elastasas liberadas por los neutrófilos a nivel del sitio de infección degradan al TFPI promoviendo la coagulación local.¹⁵ Los productos del complemento también tienen un rol en la promoción de la coagulación durante la infección.¹⁵ Las enzimas generadas en la coagulación interactúan con receptores celulares específicos en las células inflamatorias o en el endotelio amplificando la respuesta inflamatoria.⁴ La inflamación puede determinar necrosis o apoptosis celular y productos como las proteínas nucleares liberados de las células muertas que pueden promover la inflamación, la trombosis, la muerte celular y la DOM.^{4,5}

Coagulación

La generación de fibrina es un potente mecanismo antibacterial innato.³⁴ Tanto el fibrinógeno como la fibrina influyen sobre la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos y células endoteliales.^{2,10} Los activadores e inhibidores de la fibrinólisis al actuar sobre el reclutamiento y migración de células inflamatorias también modulan la respuesta inflamatoria.²

Luego de la invasión bacteriana la red de fibrina atrapa las bacterias lo que limita el crecimiento bacteriano al disminuir la disponibilidad de O₂ y nutrientes.³⁴ Facilita además la acción de leucocitos y bloquea la diseminación.³⁴ La disminución de la generación de trombina aumenta la susceptibilidad a la infección lo que sugiere que el fibrinógeno plasmático puede tener un rol importante contra la infección bacteriana y explica por qué es una proteína de fase aguda.^{35,36} Se ha descrito además efectos protrombóticos y antibacteriales de las trampas extracelulares de los neutrófilos que son hebras de cromatina extracelular compuestas de histonas y proteínas granulares liberadas por el núcleo del neutrófilo luego de su activación que facilitan el atrapamiento y muerte de las bacterias.³⁴ Estas trampas también activan la coagulación al estimular la adhesión y agregación plaquetaria, aumentar la proteólisis de los anticoagulantes naturales, y alterar la activación de la PC dependiente de la trombosmodulina.³⁴

Interrelación entre inflamación y coagulación

El endotelio tiene un rol decisivo en todas las vías que relacionan la inflamación con la coagulación.² Los receptores de proteasas activados (PAR) son el nexo entre la coagulación y la inflamación.^{2,15} Los factores de la coagulación actúan sobre la inflamación a través de unión con los PAR.¹ Se identificaron cuatro PAR (1-4) localizados en el endotelio, células mononucleares, plaquetas, fibroblastos y células musculares lisas.^{2,37} Los PAR se caracterizan por ser sus propios ligandos para activarse: luego que un PAR es clivado por proteólisis, su terminal amino expuesto activa al propio receptor iniciando la vía de señalización transmembrana.^{1,2,10} La trombina, que tiene importantes efectos proinflamatorios, puede activar a PAR 1, 3 y 4.^{1,2,15,37} La trombina activa a los PAR estimulando a las células endoteliales que producen sobreexpresión de la expresión de FT, aumentan la producción de IL-6 que incrementa más la sobreexpresión de la expresión del FT y la producción de IL-8 que activa a los neutrófilos.³

123

La activación del PAR 1 induce la activación de monocitos y de células endoteliales que producen citocinas inflamatorias (TNF- α IL-1 β e IL-6).¹⁶ La activación del PAR 1 y PAR 4 en la superficie plaquetaria estimula la expresión de las moléculas de adhesión como la E-selectina y su adhesión a células endoteliales y a los leucocitos.¹⁶ El PAR 2 es resistente a la trombina pero puede activarse por el complejo FT-FVIIa y el FXa, tripsina, triptasa de los mastocitos y diferentes enzimas bacterianas.^{1,2,15} El PAR 2 activa los macrófagos, favorece la infiltración de los neutrófilos, y la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1- β .^{16,37}

El factor tisular juega un rol importante en la encrucijada entre la inflamación y la coagulación induciendo señales proinflamatorias a través de los PAR 1 y PAR 2.^{15,16} La proteína C cuando está unida a EPCR ejerce sus propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas y vasculoprotectivas sobre el endotelio a través de PAR 1.^{15,16} Así pues, el mismo efector PAR 1 puede determinar efectos antiinflamatorios cuando el agonista es la proteína C o efectos inflamatorios cuando el agonista es la trombina. Esta respuesta dual se explica por la capacidad del PAR 1 de activar en forma diferencial varias familias de proteínas G y, por ende, desencadenar vías de señalización diferentes dependiendo del agonista.¹⁶

Estado protrombótico de la sepsis

En la sepsis se produce un estado protrombótico resultado de varios procesos simultáneos (Figura 7.1):

1. *Sobrerregulación (up-regulation) de las vías protrombóticas con un aumento de la expresión del FT por monocitos y macrófagos activados.*^{4,5,8,37} Las vías protrombóticas activan sobre todo a través de la IL-6 y en menor grado la IL-1.^{2,4,10,16}
2. *Subregulación (down-regulation) de los anticoagulantes fisiológicos.* En la sepsis se alteran todos los mecanismos de anticoagulación,² con menor expresión de la TM^{1,2,8,10,15} y de EPCR del endotelio² y menos secreción de proteína S impidiendo que la trombina module la ampliación de la coagulación y la inflamación y que active a PC.^{2,4,8} La inflamación intensa afecta en forma directa e indirecta la vía de la aPC. En forma directa hay niveles bajos de PC debido a au-

124

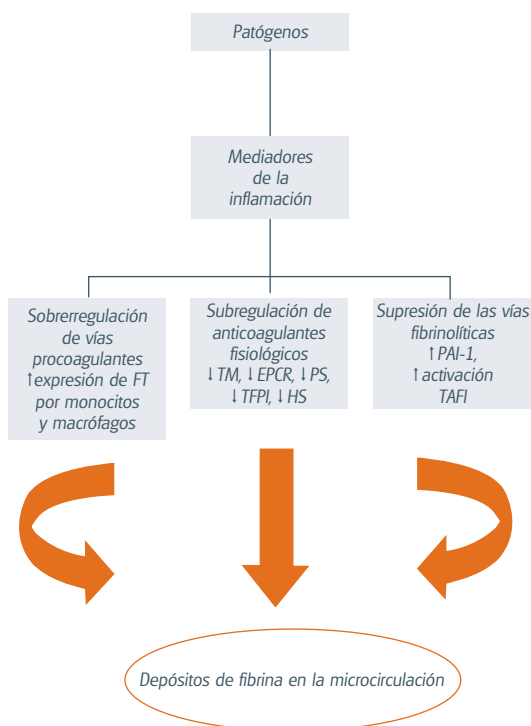


Figura 7.1. Esquema de las alteraciones de la hemostasia presentes en la sepsis.

(FT, factor tisular; TM, trombosmodulina; EPCR, receptor endotelial de la proteína C; PS, proteína S; TFPI, inhibidor plasmático de la vía del factor tisular; HS, sulfato de heparán; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1; TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina.)

mento del consumo,^{2,4,10,15,27} menor síntesis hepática,^{2,4,10,15} pérdidas por hiperpermeabilidad vascular, y degradación aumentada de la PC.¹⁰ El resultado final es una disminución en la concentración de la aPC. La proteína S circula en forma libre o en forma inactiva unida a proteínas. En la inflamación severa, aumenta la concentración de proteína C4bBP, un reactante de fase aguda que se une a proteína S por lo que hay un descenso marcado de sus niveles libres,^{10,38} lo que reduce la actividad de la aPC.^{1,4,20} Se pierde la subregulación de FVIII y FV y en la acción del PAI y del TAFI sobre la fibrinólisis perpetuando el mecanismo de la coagulación.²⁷

El sistema de AT se altera a diferentes niveles: hay un déficit adquirido de AT por consumo debido a la formación continua de trombina, hay también aumento de su degradación por la elastasa de los neutrófilos activados y menor síntesis por ser una proteína de respuesta negativa de fase aguda^{1-5,8,10,22,25,27} unido a hiperpermeabilidad capilar.^{17,33} Todo esto determina una disminución de la función de la AT.^{10,20} La falta de expresión de heparina endógena hace que la AT y TFPI actúen menos^{1,2,27} porque las citocinas reducen la síntesis endotelial de glicosaminoglicanos,^{3,25} que tienen un rol proinflamatorio al participar en todas las etapas de la migración de leucocitos a través de membranas.^{2,3,4,22} Hay menor expresión TFPI lo que unido a aumento de la expresión de FT puede aumentar el potencial anticoagulante local y promover la formación de fibrina en los tejidos.⁴

3. *Supresión de la fibrinólisis.* Estos procesos hacen que el sistema fibrinolítico sea inefectivo y promueven un depósito descontrolado de fibrina con trombosis a nivel de la microcirculación.²⁰ Inicialmente hay una hiperfibrinólisis precoz por aumento de la expresión de los activadores del plasminógeno (t-PA y u-PA) liberados desde las reservas del endotelio que es rápidamente inhibida por aumento sostenido de la síntesis del PAI-1 que inhibe la actividad de la plasmina y el resultado es una disminución de la fibrinólisis.^{1,2,3,10,26,34} Se suprime la fibrinólisis con aumento de la actividad de PAI-1 y disminución de la actividad de t-PA y de los niveles de plasminógeno debido a la disminución de la síntesis hepática.⁴ La α 2-antiplasmina rápidamente inactiva a la plasmina al formar complejos plasmina- α 2 antiplasmina.⁸ El TNF- α y la IL-1 β actúan sobre la fibrinólisis.^{3,16} Hay estudios que muestran que las diferencias genéticas del nivel de antifibrinólisis influyen en el riesgo de presentar complicaciones en las infecciones a gramnegativos.^{3,8,10} Además la generación exacerbada de trombina produce un coágulo más compacto y más resistente a la fibrinólisis^{4,5} y al activar al TAFI reduce la formación

de plasmina.⁴ Las plaquetas activadas alteran la estructura de la fibrina haciéndola más resistente a la lisis en forma directa a través de la interacción de la fibrina y α IIB β 3-integrina y en forma indirecta al liberar fosfato inorgánico junto con los microorganismos que modifican la estructura de la fibrina y la hacen más resistente a la fibrinolisis.⁴

La alteración de la coagulación se exagera en aquellos estados que disminuyen la depuración de sustancias procoagulantes (choque y falla hepática).^{39,40}

Patogenia de la disfunción orgánica múltiple

126

La sepsis severa y el choque séptico se caracterizan por la presencia de DOM que es la principal causa de muerte de estos pacientes. Se han propuesto varios mecanismos interrelacionados para explicarla.

La supresión de la fibrinólisis unida a la activación de la coagulación favorecen la formación de trombosis microvascular con hipoxia e isquemia tisular en la microcirculación que podrían contribuir a la evolución hacia la DOM y muerte.^{7,8,38} Se discute que esta sea su causa única y principal.⁴¹ Datos experimentales sugieren que la alteración de la microcirculación en la sepsis refleja más las alteraciones endoteliales y plaquetarias que la formación de microtrombos.^{22,41} Otros mecanismos que contribuyen a la DOM son la liberación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y de enzimas proteolíticas por los neutrófilos reclutados en los tejidos y la presencia de altas concentraciones de citocinas en el intersticio que pueden producir toxicidad directa.⁴ Como mediadores tardíos de la DOM son las proteínas nucleares liberadas por las células inflamatorias activadas y por las células necróticas en forma pasiva (*Hign Mobility Group Box 1*) que en el medio extracelular se transforman en mediadores de inflamación sistémica.⁴ También las histonas son mediadores de lesión en la sepsis.^{4,5}

La activación de la coagulación y de la inflamación en la sepsis puede tener manifestaciones específicas en determinados órganos de importancia en la manifestación de la DOM en la sepsis.¹ En la sepsis el desequilibrio en la homeostasis varía de un lecho vascular a otro dependiendo del endotelio que la regula, el tono vasomotor, el flujo celular y la sobrevida o apoptosis celular.³³

Plaquetas

Las citocinas proinflamatorias y los productos bacterianos activan las plaquetas proveyendo la superficie ideal para la coagulación. La trombina activa las plaquetas que a su vez segregan proteínas proinflamatorias.²² La plaquetopenia en la sepsis grave es de causa multifactorial: seudotrombocitopenia secundaria, anticuerpos, mecanismos inmunes, hematofagocitosis que consiste en la destrucción de los megacariocitos y células hematopoyéticas por monocitos y macrófagos, secuestro plaquetario en el endotelio activado y consumo en la CID.^{1,10,19}

Los sangrados se deben a consumo de factores de la coagulación y de plaquetas.¹⁰

Evolución temporal de las alteraciones de la hemostasia

127

En modelos animales de sepsis el estado procoagulante y antiinflamatorio se produce en menos de 3 h aunque en el hombre parece ser más paulatino.³⁴ Dependiendo del paciente y de la virulencia del germen la secuencia hemostática puede ser explosiva induciendo trombosis y hemorragia en minutos o clínicamente inaparente y manifestarse exclusivamente por el laboratorio.³⁴ Cuando la sepsis se controla el desequilibrio de la hemostasia desaparece entre 4 y 6 días con un estado de hiperfibrinólisis progresiva.³⁴ La restauración del equilibrio hemostático depende de la capacidad individual de sintetizar proteínas y la eficacia de los anticoagulantes naturales.³⁴

Datos clínicos

Si bien las alteraciones de la coagulación siempre están presentes en la sepsis, su presentación clínica varía desde las meras alteraciones de los exámenes de laboratorio, pudiendo haber manifestaciones trombóticas localizadas hasta una CID manifiesta. Dentro de las manifestaciones trombóticas localizadas está el aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica.^{3,5}

La sepsis severa es la causa más frecuente de CID caracterizada por la coexistencia simultánea de trombosis microvascular

difusa y sangrado.^{1,38} En la CID pueden verse sangrados, complicaciones tromboticas localizadas o difusas por depósitos de fibrina en la microcirculación que se manifiestan como DOM. Cuando los depósitos de fibrina son a nivel de la piel se produce necrosis cutánea que pueden llegar hasta la gangrena de un miembro.⁸ Con frecuencia coexiste el sangrado con las manifestaciones tromboticas.^{10,42}

Entre 2 y 6% aparecen sangrados generalizados por consumo de factores,^{30,43} que se asocian sobre todo con trombocitopenia, hepatopatías, administración de heparina o durante procedimientos invasivos.¹⁹ Clásicamente la CID se asocia con infecciones por bacterias gramnegativas aunque también puede verse en sepsis a bacterias grampositivas o con patógenos no bacterianos.^{3,4}

Alteraciones de laboratorio

Su presencia implica disfunción hematológica. Su manifestación es variable, desde aumento de los tiempos de coagulación o la presencia de una plaquetopenia aislada a una CID manifiesta.⁵

Dada su importancia a continuación se analizan las alteraciones de la coagulación presentes en la CID.

Valoración tradicional de la hemostasia

Entre 35 y 59% hay plaquetopenia ($< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$) o una caída de $> 50\%$ de las plaquetas en 72 h.⁴⁴ La trombocitopenia refleja indirectamente la generación de trombina.^{45,46} Su presencia no confiere protección contra la trombosis.⁴⁷ El riesgo de sangrado por plaquetopenia aumenta por cuatro cuando descienden por debajo de $50\,000/\text{mm}^3$.^{42,48,49}

Los tiempos de la coagulación son inespecíficos y con frecuencia su alteración es tardía.⁴⁶ Entre 14 y 28% están aumentados¹⁰ pero en 50% de los casos están acortados evidenciando la presencia de factores activados circulantes.⁴⁵ El tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) puede estar acortado o normal indicando la activación de reactantes de fase aguda con aumento del fibrinógeno y del FVIII.⁴⁶ La presencia de una onda bifásica anormal durante la medida automática del aPTT es muy sensible, precoz, tiene gran valor predictivo positivo y es independiente de la prolongación de

los tiempos de coagulación pero no está disponible en todos los laboratorios.^{45,46}

Los productos de degradación de la fibrina y los dímeros D están aumentados y los anticoagulantes naturales están descendidos.¹⁰

Las proteínas que actúan como reactantes de fase aguda como FVIII y fibrinógeno pueden estar aumentados o tener valores normales.⁴⁶ El fibrinógeno es un mal indicador de la CID salvo en los casos muy graves, aunque su dosificación seriada es útil y una caída abrupta es típico de la CID.⁴⁶

Los factores de la coagulación y los inhibidores de la misma disminuyen y tienen valor pronóstico pero no siempre están disponibles.^{45,46}

No existe un examen capaz de confirmar o rechazar el diagnóstico de CID que es clínico y de laboratorio (grado C nivel IV).⁴⁵ Se desarrollaron marcadores como el de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) que combinan exámenes habi-

Cuadro 7.1. Marcador de CID de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis.¹

Valoración de riesgo Usar el algoritmo sólo si el paciente tiene una patología que se asocia con CID manifiesta.¹

Recuento plaquetario

> 100 000 = 0

< 100 000 = 1

< 50 000 = 2

Marcadores relacionados con el fibrinógeno elevados (productos de degradación de fibrina, monómeros solubles de fibrina)

Valor normal = 0

Moderadamente elevados = 2

Muy elevados = 3

Tiempo de protrombina

< 3 segundos = 0

3 a 5 segundos = 1

> 6 segundos = 2

Fibrinógeno

> 1 g/L = 0

< 1 g/L = 1

Sumar el marcador, si ≥ 5 CID manifiesta. Si el marcador da < 5 buscar un diagnóstico alternativo. Puede corresponder a CID por lo que se debe repetir los valores en 48 horas

¹Taylor FBI, Toh CH, Hoots WK, et al, Thrombosis Haemost. 2001;86:1327-30.

tuales en la clínica para realizar el diagnóstico.⁵⁰ En presencia de patología capaz de desencadenar CID, un valor ≥ 5 del marcador del ISTH es compatible con el diagnóstico de CID (Cuadro 7.1).⁵⁰ Este marcador fue validado en pacientes críticos en forma prospectiva demostrando alta sensibilidad y especificidad.⁵¹ Es un buen predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa^{45,51} e identifica los pacientes que más se beneficiaban con intervenciones sobre la coagulación, como es el uso de proteína C activada.⁷ Ayuda además a valorar nuevas modalidades diagnósticas en la CID.⁷

Valoración de la hemostasia por métodos viscoelásticos

A pesar de que el uso del marcador de la ISTH ha mejorado el diagnóstico de CID, no permite diferenciar un estado protrombótico de un estado de hipocoagulación que no están validados en la CID.⁴⁵ Los estudios tradicionales de la hemostasia son incapaces de detectar la hipertrombicidad. Los métodos viscoelásticos que valoran el comportamiento en sangre total como la tromboelastografía o tromboelastometría rotacional podrían ser de utilidad en la sepsis dado que permitirían determinar tanto la presencia de hipo o hipercoagulabilidad, lo que permite identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar una CID manifiesta.^{11,52} Asimismo, en los pacientes con CID manifiesta el uso de los métodos viscoelásticos para valorar la hemostasia permite un tratamiento más orientado.¹¹ Es así que han comenzado a surgir trabajos utilizando los métodos viscoelásticos para valorar las alteraciones de la coagulación en la sepsis.^{11,52,53}

Tratamiento

Sostén hematológico

La *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) no recomienda utilizar plasma fresco congelado para corregir discrasias en pacientes sin sangrados o a los cuales no se le realicen procedimientos invasivos (nivel de evidencia 2D) porque con frecuencia las discrasias leves no se logran corregir con plasma y no se demostró que corregir las discrasias severas beneficie a pacientes que no sangran.⁵⁴

Corregir plaquetopenias $< 10\ 000/\text{mm}^3$ en ausencia de sangrado evidente o $< 20\ 000/\text{mm}^3$ en pacientes con riesgo de sangrado evidente.⁵⁴ En pacientes con sangrado activo, o que necesiten cirugía o procedimientos invasivos se sugiere mantener las plaquetas con valores $> 50\ 000/\text{mm}^3$.⁵⁴

Modulación de la inflamación y tratamiento de la sepsis

Dada la importancia de las alteraciones de la coagulación en la sepsis hay amplia evidencia para pensar que las estrategias que mejorasen el estado de la coagulación en pacientes con sepsis severa serían beneficiosas. Los anticoagulantes naturales actúan como agentes antiinflamatorios al modular las señales intracelulares, la secreción de citocinas, la apoptosis linfocitaria o celular y la interacción entre leucocitos y endotelio.²² Se planteó que administrar anticoagulantes naturales que están disminuidos en la sepsis podría mejorar la supervivencia en pacientes con sepsis severa y choque séptico.^{3,34} Se han estudiado a la fecha: aPC, AT, y TFPI.

aPC. En 1 690 pacientes sépticos seleccionados de forma aleatoria para recibir aPC recombinante humana (rhaPC) [Drotrecogin α] o placebo por 96 h hubo una reducción absoluta de 6.1% y relativa de 19.4% en las muertes más significativas los pacientes más graves (APACHE II > 25 o mayor número de disfunciones) en el grupo tratado.²⁹ La mortalidad no difirió en los pacientes con menor gravedad (APACHE < 25 o una disfunción) y en los pacientes con cirugía reciente la mortalidad fue mayor en el grupo tratado.⁵⁵ Las disfunciones respiratoria y hemodinámica se resolvieron más rápido y la hematológica apareció más tardíamente con rhaPC.⁵⁷ Su eficacia fue mayor cuando el inicio es precoz.⁴¹ Los pacientes tratados con aPC tuvieron mayor sangrado, la mitad durante procedimientos^{29,56} aunque sin aumento significativo del sangrado intracraneano en ellos.^{29,41,55} En un análisis *post-hoc* se demostró que los pacientes con diagnóstico de CID de acuerdo con el marcador de la ISTH se beneficiaron más que los pacientes que sin CID con reducción del riesgo relativo de muerte de 38% en relación con la disminución del riesgo de 18% en el grupo control.⁷ No es claro si el beneficio corresponde a propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas o anticoagulantes o a las tres simultáneamente.²⁴

Hay mucha controversia asociada con estos resultados. El estudio PROWESS se terminó de forma prematura y en él se enfa-

tizó el análisis de subgrupos que potencialmente pueden llevar a resultados erróneos dada la ausencia de intención de tratar, sesgos en la toma de muestras y error de selección; 30% de los pacientes enrolados en el PROWESS tenían CID manifiesta valorada por el marcador de CID, un predictor importante de mortalidad y hay una tendencia a mayor disminución del riesgo relativo de muerte en presencia de CID.⁷ Estudios de registros reportan más sangrados y mayor mortalidad en la práctica diaria,^{58,59} sugiriendo que la población a beneficiarse está mal definida, siendo los criterios actuales de gravedad cuestionables y que el tratamiento con rhaPC puede ser deletéreo en algunos subgrupos de pacientes.⁵⁸

El estudio PROWESS CHOQUE que enroló 1 696 pacientes no demostró beneficios en los pacientes con choque séptico.⁶⁰ En un metaanálisis del grupo Cochrane que incluye cuatro estudios con 4 911 pacientes, de los cuales 4 434 eran adultos, no hubo evidencia de reducción del riesgo relativo de muerte (RR combinado 0.92% con 95% IC, 0.72-1.18) no relacionándose la eficacia de rhaPC a la gravedad de la sepsis.⁶¹ Se concluye que no hay evidencia para el uso de rhaPC en la sepsis severa y que rhaPC se asocia con un riesgo aumentado de sangrado.⁶¹ Otro metaanálisis de dos trabajos tampoco encontró beneficios, y enfatiza la terminación precoz del PROWESS.⁶² Se necesitarían ensayos aleatorios que provean evidencia de su beneficio,^{61,62} y en tanto no se debería promover su uso.⁶¹ La rhaPC fue retirada del mercado en el año 2011 por lo cual la SCC no se expide al respecto.⁵⁴

AT. Hay evidencias que sugieren que dosis suprafiológicas tendrían efecto antiinflamatorio y podrían proteger de la DOM y disminuir la mortalidad.^{27,43} Los ensayos aleatorios administrando AT *vs.* placebo en la sepsis grave no encontraron beneficio,^{43,63,64} aunque uno tuvo menor mortalidad en el subgrupo de pacientes con choque séptico tratados.⁶⁵ En un ensayo multicéntrico con 2 314 pacientes con choque séptico no hubo diferencias en la mortalidad.³⁰ En un análisis *post-hoc* se vio beneficio en los pacientes que no recibían heparina y que tenían una CID.⁶⁶ Esto en parte se explica por la inhibición competitiva de la heparina a la unión de AT con los glicosalinoglicanos endoteliales. La AT unida a la heparina se asocia con aumento del riesgo de sangrado. Un metaanálisis valorando su uso en el paciente crítico concluyó que la AT no reducía la mortalidad ni los tiempos de estadía en hospital o cuidados intensivos pero se asocia con aumento del riesgo de sangrado.⁶⁷ La SSC no recomienda su uso en la sepsis severa o en el choque séptico hasta que haya más estudios mejor diseñados (1B).⁵⁴

TFPI. Un estudio multicéntrico prospectivo aleatorio y doble ciego con Tifacogin (TFPI recombinante) en 1 995 pacientes no demostró beneficio. Los pacientes que no recibían heparina se beneficiaban más,^{17,31} explicado porque el TFPI tiene dominios que ligan la heparina que desplaza el TFPI del endotelio que es su sitio de acción en la sepsis.²¹ Otra limitante pudo ser que la coagulación ya se hubiera iniciado cuando se administró.⁶ SSC no se expide con respecto al TFPI.⁵⁴

A la fecha, ninguno de los ensayos clínicos utilizando anticoagulantes naturales ha logrado demostrar mejoría en la sobrevida.⁶⁸ A pesar de los resultados negativos de dichos ensayos cabe aclarar que el restaurar las alteraciones de la coagulación podría ser beneficioso en determinadas circunstancias. El diseño de los ensayos clínicos no tomó en consideración que la actuación de la coagulación y la formación de fibrina es una parte importante de las defensas contra los microorganismos y puede ser beneficiosa al inicio.³⁴ Se enfatizó el inicio precoz de los inhibidores de la coagulación a altas dosis para bloquear la producción de fibrina y modular la inflamación y todos los pacientes recibieron el mismo inhibidor a iguales dosis y durante el mismo tiempo.³⁴ De ello surge que una mejor selección de pacientes donde la respuesta protrombótica está descontrolada y es excesiva habría sido una población que se hubiera beneficiado más de las intervenciones sobre la coagulación.⁶⁸ Esto explicaría por qué el análisis de subgrupo de pacientes con CID manifiesta siempre muestran reducción de la mortalidad en el grupo tratado.^{7,66,68} Por otro lado, se utilizaron altas dosis de anticoagulantes que no tomaron en cuenta las características individuales de los pacientes, lo que puede contribuir a las complicaciones hemorrágicas.⁶⁸

Manipulación secuencial de la hemostasia

La activación inicial de la coagulación con inhibición transitoria de la fibrinólisis debería ser respetada para favorecer la compartimentación de las bacterias. No se deberían tratar pacientes sin evidencias de alteraciones de la coagulación.³⁴ Se debería monitorear la coagulación y tratar el exceso de coagulación a dosis individualizadas.³⁴ Es además simplista presuponer que una única intervención sobre la coagulación pueda mejorar la sobrevida de la sepsis y quizás un tratamiento combinado como el utilizado en oncología sería más eficaz.⁶⁸

Pronóstico

134

La persistencia de la disfunción hematológica en el primer día de sepsis severa se asoció con aparición de DOM y mayor mortalidad.⁶⁹ La presencia de CID es un marcador de mortalidad.^{11,38,70} Un marcador de CID alto se asocia con mayor severidad de la enfermedad y mayor mortalidad⁹ y en algunos trabajos la asociación es mayor que con los marcadores de severidad generales.³⁴ La plaquetopenia es una disfunción precoz asociada a peor pronóstico^{44,71} y es un marcador de gravedad más sensible que los marcadores como el APACHE II o el MODS.^{10,48} La persistencia de una trombocitopenia más 4 días o un descenso brusco mayor a 50% de su valor al ingreso aumenta cuatro a seis veces la mortalidad.^{48,72,73} La prolongación de los tiempos globales de coagulación también es un factor de riesgo de sangrado y mortalidad.⁴⁸ El déficit de AT³¹ es de valor pronóstico.^{10,63,70,74} Permanece baja en los fallecidos.⁷⁰ Cerca de 90% de los pacientes tienen déficit de PC^{29,41,74} aun con estudios de hemostasia normal y su consumo es previo a otros factores, relacionándose los valores bajos con mayor evolución a DOM, choque séptico o mortalidad.^{74,75} Esto está ausente en pacientes febriles no infectados.^{27,74} Una caída secundaria de la AT o PC dentro de las primeras 24 h predice mejor la eventualidad de muerte o de DOM que los valores basales.^{69,76} En sobrevivientes la PC y ATIII se elevan progresivamente al cuarto día.⁷⁰ Los DD aumentados se correlacionan con la mortalidad.⁷⁰ Excepto el FVIII (proteína de fase aguda) todos los factores de la coagulación disminuyen directamente proporcional a la severidad de la sepsis.¹⁹ La presencia de trombomodulina soluble elevada en plasma se correlaciona con aparición de CID, DOM y mortalidad.²³

Tromboprolaxis en la sepsis

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un espectro de enfermedades que va desde la tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda (TVP) a la embolia pulmonar (EP).⁷⁷ Hay pocos estudios que valoran específicamente los factores de riesgo de ETE y la tromboprolaxis en el paciente crítico⁷⁷⁻⁸⁰ debido a lo heterogéneo de la población en relación con el riesgo de sangra-

do y de trombosis así como el tiempo de permanencia en cuidados intensivos. En los pacientes graves el riesgo de ETEV es alto y su presencia contribuye a la morbilidad.^{79,81} Los pacientes críticos tienen por lo menos un factor de riesgo para ETEV (estasis, lesión endotelial, activación de la coagulación y atenuación de las respuestas anticoagulantes).^{19,78,79} La infección favorece particularmente la ETEV^{5,82,83} ya que combina la activación simultánea de la inflamación con alteración de las propiedades del endotelio y la coagulación unida a disminución de la fibrinólisis y de los mecanismos anticoagulantes. El diagnóstico de TVP y EP es difícil ya que con frecuencia son asintomáticas⁸⁴⁻⁸⁶ o los signos están enmascarados y el examen físico es de poco valor.⁸⁷ A eso se le agrega el bajo índice de sospecha. Los pacientes críticos pueden presentar TVP a nivel de miembros superiores que aunque raras (menos de 2% en los pacientes que reciben trombotilaxis), son clínicamente significativas dado que la mayoría son proximales, profundas y con frecuencia relacionadas con vías centrales.⁸⁸ La trombotilaxis disminuye en casi 50% el riesgo de ETEV.^{78,89}

La selección del tipo de trombotilaxis puede ser un desafío en estos pacientes donde puede coexistir riesgo de ETEV y de sangrado aumentados y donde con frecuencia hay insuficiencia renal.⁷⁷ La eficacia de la trombotilaxis puede variar dado la presencia de alteraciones en la farmacocinética de los fármacos administrados por vía subcutánea. Hay pocos estudios sobre ETEV en pacientes con sepsis severa y choque. El estudio XPRESS, que valoró el impacto de asociar heparina a dosis bajas al drotrecogin alfa activado en pacientes con choque séptico, encontró una incidencia de ETEV de 5% con un riesgo diario de 1% de adquirirla⁸⁶ y un aumento de la incidencia de ETEV al suspender la heparina en pacientes que se eligieron de forma aleatoria al placebo a pesar de estar recibiendo drotrecogin alfa activado.⁸⁶ En los pacientes que recibieron proteína C activada y heparina los sangrados no fueron significativamente mayores.¹⁹ En teoría, la heparina podría tener una función protectora en la sepsis por su acción antiinflamatoria al interferir con la interacción entre leucocitos y proteoglicanos subendoteliales.²²

Riesgo de sangrado

El sangrado es frecuente en los pacientes críticos y hasta 90% de ellos pueden tener un episodio de sangrado que en general son me-

nores.⁹⁰ Los sangrados mayores no se relacionaron con la anticoagulación a dosis utilizadas para tromboprofilaxis.⁹⁰ No hay datos sobre el riesgo de sangrado mayor con la tromboprofilaxis en el paciente crítico.⁸⁰ La presencia de un sangrado mayor en curso es una contraindicación absoluta de anticoagulación en tanto que la sospecha de un sangrado por descenso de la hemoglobina o por el aumento de los requerimientos transfusionales sin confirmación clínica es considerado una contraindicación relativa.⁷⁷

Fármacos utilizados para la tromboprofilaxis

136

Heparina no fraccionada

Es un mucopolisacárido altamente sulfatado que puede variar en cuanto a su tamaño molecular, actividad anticoagulante y propiedades farmacocinéticas.⁹¹ Sólo un tercio de la molécula tiene la secuencia de pentasacáridos responsable de la mayor parte de los efectos anticoagulantes de la HNF a través de su unión a la AT. Sin esta secuencia de pentasacáridos a dosis terapéuticas las cadenas no expresan casi la acción anticoagulante.

Mecanismo de acción

1. *Actividad antitrombina. El pentasacárido presente en las moléculas de HNF se une a la AT y el complejo heparina/AT inhibe a la trombina y los factores X, IX, XI y XII activados. La HNF actúa como catalizador de la acción de la AT*
2. *A dosis mucho más altas la acción está mediada por el cofactor II de la heparina y es independiente de la presencia del pentasacárido⁹²*
3. *A dosis mayores, moléculas de menor tamaño son capaces de inhibir el FXa a través de la AT sin necesidad de formar un complejo heparina-AT. Es un mecanismo independiente de la AT y del cofactor II de la heparina.⁹² Al inhibir la trombina e impedir su generación la HNF previene la formación de fibrina e inhibe la activación de plaquetas y de los factores V, VIII y XI inducidos por la trombina⁹¹*

La actividad anticoagulante de la HNF es heterogénea debido a que sólo un tercio de la molécula contiene el pentasacárido y su per-

fil anticoagulante y la depuración dependen de su peso molecular.⁹² Las moléculas más pesadas desaparecen más rápido de la microcirculación dejando en ella a las moléculas de menor peso molecular que se acumulan con menor relación actividad anti-IIa/anti-Xa.⁹²

La HNF también interactúa a nivel de plaquetas y endotelio lo que puede contribuir a la tendencia al sangrado por un mecanismo independiente de su efecto anticoagulante.⁹¹ Se une al factor de Von Willebrand lo que inhibe las funciones plaquetarias que dependen de él.

Farmacocinética

Se administra exclusivamente por vía parenteral, sea intravenosa (IV) o subcutánea (SC). La vía intramuscular está proscrita dado que puede provocar hematomas. La vía SC requiere dosis mayores, la vía IV debido a su menor biodisponibilidad.⁹¹

Al unirse a las proteínas plasmáticas, se reduce su actividad anticoagulante explicando la variabilidad de la respuesta anticoagulante.

Su eliminación es compleja y explica la respuesta no lineal de su efecto a dosis terapéuticas en relación con la intensidad y duración de los efectos.^{91,92} La eliminación se produce mediante dos mecanismos: 1) rápido saturable al unirse a células endoteliales y macrófagos donde la HNF es despolimerizada;⁹¹ se utiliza a dosis terapéuticas; 2) mecanismo lento no saturable con una cinética de primer orden a nivel renal.

Dosis de tromboprofilaxis

Se recomienda 5 000 UI subcutánea cada 8 a 12 horas.

Efectos adversos

Las complicaciones hemorrágicas dependen de la dosis administrada y del uso concomitante de otros fármacos que alteren la hemostasia, así como de la presencia de alteraciones de la hemostasia.

Trombocitopenia inducida por la heparina (HIT), que es un síndrome protrombótico mediado por anticuerpos y caracterizado por trombocitopenia, trombosis y sangrado. Su incidencia en el paciente crítico es baja.⁹³⁻⁹⁵ Se ve más con la HNF^{39,96,97} que con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).⁹⁶ A dosis profilácticas, sobre todo se forman anticuerpos pero las dosis terapéuticas son las que determinan manifestaciones clínicas.⁹⁸ Es más frecuente con los tratamientos prolongados por más de una semana que con las exposiciones breves.⁹⁹

Osteoporosis, que se ve en pacientes con tratamientos prolongados.
Reacciones cutáneas principalmente en las zonas de inyección que van desde maculopápulas, urticaria y pueden progresar a la necrosis.⁹¹
Inhibición de la síntesis de la aldosterona.

Precauciones

En pacientes críticos la HNF administrada por vía SC puede estar en rango subterapéutico debido a cambios en el flujo regional y el uso de inotrópicos que pueden alterar su absorción.¹⁰⁰ En pacientes que presentaron HIT es discutida la reexposición a la HNF.

Monitoreo

A dosis de tromboprofilaxis no es necesario monitorear el aPTT. Dada la gravedad de HIT, monitorear las plaquetas en todo paciente que recibe cualquier tipo de heparina al inicio del tratamiento y luego cada 2 a 4 días a partir del 4° día.¹⁰¹

Reversión de su actividad

La HNF puede ser revertida con el sulfato de protamina, una proteína básica, que al unirse a la HNF forma una sal estable;⁹² 1 mg de protamina es capaz de inhibir 100 UI de HNF.⁹²

Heparinas de bajo peso molecular

Estructura química

Derivan de la HNF por despolimerización química o enzimática lo que reduce su tamaño, carga y peso molecular. Dados los diferentes métodos de despolimerización, las diversas HBPM difieren en su farmacocinética, perfil anticoagulante y dosificación.^{91,92}

Mecanismo de acción

Su acción, al igual que la de HNF es catalizar la inhibición de los factores de la coagulación mediados por la AT (IIa, Xa, IXa, XIa y XIIIa). Como

sólo las cadenas conteniendo los pentasacáridos que tienen por lo menos 18 sacáridos se pueden unir a la AT, 50 a 75% de las HBPM son demasiado cortas para catalizar la inhibición de la trombina pero sí son capaces de inhibir la FXa que no requiere la unión a la AT.⁹¹ A diferencia de las HNF que tienen una acción antifactor IIa:antifactor Xa 1:1 la relación de las HBPM es de 1:2-1:4 dependiendo de su peso molecular, lo que les confiere una relación riesgo-beneficio más favorable que el de la HNF.⁹¹ Al ser de menor tamaño no se pueden unir simultáneamente a la AT y la trombina por lo que disminuye su capacidad de inhibir la trombina.⁹¹

Farmacocinética

Su menor unión a proteínas plasmáticas explica su relación dosis-respuesta más predecible, la menor unión a macrófagos y células endoteliales es responsable de la mayor vida media en relación con HNF y finalmente la menor unión a plaquetas y factor 4 plaquetario explica la menor incidencia de HIT comparado con la HNF.⁹¹

Luego de su administración subcutánea tiene 90% de biodisponibilidad y su respuesta anticoagulante es mucho más predecible que la de la HNF.⁹¹ Su vida media de 3 a 6 h es independiente de la dosis.⁹¹ El pico de actividad anti-Xa es a 3 a 5 h luego de administrado.⁹¹

Su eliminación es predominantemente renal y la depuración del efecto anti-Xa se correlaciona con la depuración de creatinina por lo que su vida media puede estar prolongada en pacientes con insuficiencia renal.⁹¹

En el paciente crítico la farmacocinética puede estar alterada llevando a la subdosificación debido a la presencia de DOM y a las alteraciones del flujo cutáneo en pacientes con vasopresores.⁸¹

Dosis

Para trombotprofilaxis se realizan dosis ajustadas al peso o fijas. En pacientes obesos hay una correlación negativa entre las dosis fijas de enoxaparina y nadroparina y el peso real.^{91,102} Las dosis para la enoxaparina son 40 mg SC diario o 30 mg por la misma vía cada 12 h. Con depuración de creatinina < 30 mL/min se recomiendan 30 mg/día de enoxaparina.⁹¹

Monitoreo

No alteran el aPPT. Se monitorean los niveles de antifactor Xa sólo en pacientes con obesidad mórbida, insuficiencia renal o durante

el uso prolongado en el embarazo.⁹¹ La dosificación de actividad antifactor Xa se correlaciona con la actividad antitrombótica y es utilizada como marcador subrogante del riesgo de sangrado¹⁰² aunque la interpretación de sus niveles no completamente aclarados en el paciente crítico.⁸¹

Efectos adversos

Tiene menos riesgo de sangrado mayor que la HNF.¹⁰³ La incidencia de HIT y de osteoporosis es menor que con la HNF.

Precauciones

En la falla renal las dosis múltiples pueden llevar a la acumulación de la actividad anti-Xa y aunque es más frecuente a dosis terapéuticas también se puede ver a dosis profilácticas.^{91,104} Entre 20 y 40% de los pacientes críticos médicos o quirúrgicos pueden tener lesión renal indicada por una depuración de creatinina < 30 mL/min o por requerir alguna forma de sustitución de la función renal.^{77,105} La disminución de la depuración de la creatinina se asocia con aumento del riesgo de sangrado cuando se usan dosis terapéuticas, aunque esto no se ve con las dosis profilácticas.⁹¹ No hay, sin embargo, un punto de corte en la depuración de la creatinina que se correlacione con aumento del riesgo de sangrado para todas las HBPM.⁹²

En estudios en pacientes críticos usando 5 000 unidades SC de dalteparina en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min o mayor al ingreso no hubo evidencia de acumulación de la droga medida como su valor valle o aumento de los sangrados.¹⁰⁰ La concentración pico de actividad antiXa se encontraba en rango en la mayoría de los pacientes.¹⁰⁰ El riesgo de sangrado parece relacionarse con las comorbilidades de los pacientes más que con la excesiva anticoagulación con dalteparina.¹⁰⁶ Cabe notar que estos estudios fueron realizados con dalteparina y no deben extrapolarse a otras HBPM con farmacocinética diferente.¹⁰⁰ El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética puede ser diferente con las distintas HBPM.⁹²

En pacientes que requieren dosis de hipocoagulación e insuficiencia renal con depuración de creatinina < 30 mL/min se sugiere usar HNF para evitar la acumulación del efecto anti-Xa de las HBPM.⁹¹ En caso de usarse las HBPM se deben monitorear los niveles de anti-Xa.⁹¹

Reversión del efecto anticoagulante

No hay un método probado para revertirlas. El sulfato de protamina neutraliza sus efectos anti-IIa normalizando el aPTT pero la neutralización del efecto anti-Xa es incompleta.⁹¹ No hay estudios en humanos que apoyen o rechacen el uso de sulfato de protamina en sangrados asociados con HBPM.⁹¹ En situaciones que se requiere revertir los efectos anticoagulantes de las HBPM se recomienda administrar 1 mg por cada 100 unidades de efecto anti-Xa dentro de las 8 h de administrada la HBPM con dosis máxima de 50 mg. Si la HBPM fue administrada hace > 8 h se reduce la dosis de protamina. Si persiste el sangrado se pueden administrar 0.5 mg por cada 100 unidades de anti-Xa.⁹¹

Vías de administración

141

Es exclusivamente SC lo que puede alterar la farmacocinética en pacientes críticos debido a la presencia de edema subcutáneo, bajo gasto con disminución del flujo sanguíneo periférico o uso de vasoconstrictores. Los niveles de anti-FXa de pacientes críticos son significativamente menores que los de pacientes médicos¹⁰⁷ y si se usan inotrópicos tienen menor concentración pico de HBPM que los controles.¹⁰⁸ Esto puede llevar a que la tromboprolifaxis sea menos eficaz en los pacientes críticos.^{107,108} En pacientes críticos con edema los niveles de anti-FXa no fueron significativamente diferentes de los pacientes sin edema.¹⁰⁹

Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos comprenden las medias de compresión graduadas, manguitos de compresión neumática intermitente y bombas de compresión plantar. Su función es reducir el diámetro de las venas lo que aumenta la velocidad del flujo venoso y de hacer más efectivo el bombeo de los músculos de la pantorrilla lo que teóricamente reduciría la estasis venosa.¹¹⁰

Los manguitos de compresión neumática producen compresiones intermitentes a nivel de la pantorrilla y tienen acciones a nivel hemodinámico y fibrinolítico: al comprimir en forma mecánica la pantorrilla aumentan el flujo sanguíneo venoso y al aumentar la concentración de tPa y disminuir la del PAI aumentan la fibrinólisis.^{111,112} La actividad fibrinolítica se pierde a los 10 min de retirar los manguitos por lo que para que ejerzan su actividad deben usarse en forma continua.¹¹¹

Las bombas de compresión plantar tratan de simular la acción de la bomba plantar que se llena con la gravedad y se vacía con el apoyo del peso aumentando el flujo femoral sin considerar la actividad muscular.¹¹² Como se aplica en la planta del pie puede colocarse en pacientes con yesos o con fijadores externos.¹¹²

Las medias de compresión graduada ejercen mayor compresión a nivel distal. Son menos eficaces que la tromboprofilaxis con drogas.¹¹³ Las medias deben calzar bien. La presión a nivel de la pantorrilla para tromboprofilaxis es de 18 a 23 mm Hg lo que es menor de lo requerido para tratar el síndrome posttrombótico.¹¹⁴

Aunque se usan con frecuencia, ningún método mecánico ha demostrado disminuir la ETEV o la mortalidad.¹¹⁰ En el paciente crítico se sabe muy poco de su seguridad y eficacia.^{115,116} Hasta que haya ensayos bien diseñados su función en la tromboprofilaxis en pacientes críticos permanece incierto.¹¹⁵

Las complicaciones asociadas con los métodos mecánicos incluyen alteraciones de la perfusión cutánea, sobre todo en pacientes portadores de enfermedad vascular periférica, lesión del nervio peroneo y síndrome compartimental.¹¹⁰ Las medias pueden necrosar la piel cuando su tamaño no es adecuado.¹¹⁰ Sin embargo, la complicación más frecuente es la falta de adherencia a su uso.¹¹⁰

Las contraindicaciones relativas de los métodos mecánicos incluyen dermatitis, heridas cutáneas, enfermedad vascular periférica, derivación a nivel de miembros inferiores y fractura de miembros inferiores con yesos o fijadores externos.¹¹⁴

Combinación de métodos farmacológicos y mecánicos

Una revisión de la Cochrane demostró que comparados con los métodos mecánicos solos la asociación de tromboprofilaxis farmacológica y métodos mecánicos era más eficaz para disminuir la ETEV.¹¹⁷ Cuando se compararon con la tromboprofilaxis farmacológica la combinación de métodos logró disminuir la incidencia de TVP.¹¹⁷

Recomendaciones de tratamiento

La 9ª edición de la American College of Chest Physicians 2012 no tiene recomendaciones especiales para los pacientes sépticos que se engloban dentro de los pacientes críticos.⁸⁰ Se sugiere el uso de tromboprofilaxis

con HBPM o HNF a la ausencia de trombotrombolisis (evidencia grado 2C).⁸⁰ En pacientes con sangrado o riesgo elevado de sangrado utilizar trombotrombolisis con métodos mecánicos con medias de compresión graduada (grado 2C) o compresión neumática intermitente (grado 2C) mientras persista el riesgo elevado de sangrado. Cuando el riesgo de sangrado desaparece se cambia a trombotrombolisis con drogas.⁸⁰

No se recomienda el uso rutinario de filtros cava inferior en trombotrombolisis ya que aumentan el riesgo de TVP aun en pacientes anticoagulados.⁷⁷

En caso de que no se pueda realizar ningún método de trombotrombolisis se puede valorar los pacientes con eco-doppler seriados.⁷⁷

En ausencia de contraindicaciones la SSC 2012 recomienda que todos los pacientes deben recibir trombotrombolisis en forma diaria (grado 1B).⁵⁴ Se recomienda realizar la trombotrombolisis con HBPM (grado 1B *vs.* heparina no fraccionada cada 12 h grado y grado 2C *vs.* heparina no fraccionada cada 8 h).⁵⁴ Si hay contraindicaciones utilizar profilaxis mecánica (medias con compresión graduada o compresión mecánica intermitente, 1 A). Con alto riesgo ETEV combinar ambos métodos (2C) utilizando de preferencia heparinas de bajo peso molecular (2C). En la insuficiencia renal con depuración de creatinina < 30 mL/min se recomienda el uso de dalteparina u otra HBPM que tenga bajo grado de metabolismo renal (grado 2C) o HNF (grado 1 A).⁵⁴ Se sugiere que de ser posible los pacientes con sepsis severa deben ser tratados con una combinación de trombotrombolisis farmacológica y compresión neumática intermitente (grado 2C).⁵⁴

No se debe realizar trombotrombolisis farmacológica en los pacientes con contraindicaciones para el uso de heparina, como los portadores de trombocitopenia, coagulopatía severa, sangrado activo o sangrado intracraneano reciente (grado 1B) y se sugiere el uso de métodos mecánicos como medias de compresión graduadas o manguitos de compresión neumática intermitente si éstos no están contraindicados.⁵⁴ Cuando el riesgo del uso de heparina disminuye se sugiere comenzar con la trombotrombolisis farmacológica.⁵⁴

Oportunidad

Al ingreso a cuidados intensivos, valorar el riesgo de ETEV y pensar en la trombotrombolisis que se debe comenzar lo antes posible.^{78,79} La oportunidad para iniciarla y el tipo de trombotrombolisis deben

ser valorados en forma individual para cada paciente teniendo en cuenta el riesgo de trombosis y de sangrado,^{78,79} recordando que el riesgo de ETEV es frecuente en tanto el de sangrado mayor es raro.⁷⁷ La omisión de iniciar la trombotprofilaxis en forma precoz durante las primeras 24 h de ingreso se asocia con aumento de la mortalidad de los pacientes críticos.¹¹⁸ Dicho riesgo debe ser analizado en forma diaria y ajustado a las circunstancias clínicas del paciente.⁷⁹ Estas indicaciones se deben mantener al alta del paciente de cuidados intensivos.⁷⁹

Referencias

144

1. Levi M. Coagulation. En: Cavaillon JM, Adrie C (ed). Sepsis and non-infectious systemic inflammation. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2009; p. 251-78.
2. Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010;38(suppl):S26-34.
3. Levi M, Schultz M, Van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. Semin Thromb Hemost. 2010;36:367-77.
4. Semeraro R, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. Thromb Res. 2012;129:290-5.
5. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. Medit J Hemat Infect Dis. 2010;2(3):e2010024, DOI 10.4084/MJHID.2010.024
6. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. Crit Care. 2004;30:1032-40.
7. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2004;2:1924-33.
8. Zeerleder S, Hack E, Wullemin W A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. Chest. 2005;128:2864-75.
9. Voves C, Wuillemin WA, Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006;17:445-51.
10. Levi M. The coagulant response in sepsis. Clin Chest Med. 29(2008):627-42.
11. Brenner T, Schmidt K, Delang M, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock – cross links between inflammation and haemostasis. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56:1277-90.
12. Milbrandt EB, Reade MC, Lee MJ, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community acquired pneumonia. Mol Med. 2009;15 (11-12):438-45.

13. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.
14. Granados M. Coagulation disorders in the critically ill septic patient. En: Ortiz-Ruiz G, Perafán MA, Faist E, Dueñas-Castells C (ed). *Sepsis*. 2nd ed. New York: Springer; 2006: pp. 103-20.
15. Van der Poll T, Daan der Boer J, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:273-8.
16. Borgel D, Veillard Baron A. La protéine C activée. Une protéine á l'interface de l'inflammation et de la coagulation. *Médecine/Sciences.* 2011;27:501-7.
17. White B, Perry D. Acquired antithrombin III deficiency in sepsis. *Br J Haematol.* 2001;112:26-31.
18. Carrillo-Esper R, González-Salazar. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis, conceptos actuales. *Cir Ciruj.* 2002;70:433-41.
19. Aird WC. Sepsis and coagulation hematology issues in critical illness. *Crit Care Clinics.* 21(2005):417-31.
20. Levi M. The imbalance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1914-5.
21. La Rosa SP, Opal S M. Tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III trial results. *Crit Care Clin.* 21(2005):433-48.
22. Schouten M, Joost Wiersinga, Levi M, et al Inflammation, endothelium and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83:536-45.
23. Lin SM, Wang YM, Lin HC, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36:683-9.
24. Diehl J, Borgel D. Sepsis and coagulation. *Curr Opin Crit Care.* 11:454-60.
25. Levi M, Lowenberg E, Meijers JC: Recombinant anticoagulant factors for adjunctive treatment of sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:550-7.
26. Tótl L, Swystun LL, Pepler L, et al. Protective effects of activated protein C in sepsis. *Thromb Haemost.* 2008;100:582-92.
27. López-Rodríguez. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Medicina Intensiva.* 2005;29(3):166-77.
28. Della Valle P, Pavani G, D'Angelo A. The protein C pathway and sepsis. *Thromb Res.* 2012;129:296-300.
29. Bernard G, Vincent JL, Laterre P, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
30. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High doses antithrombin III in severe sepsis; a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1869-78.
31. Abraham E, Reinhart K, Opal O, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis; a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:238-47.
32. Weil E, Vallet B, ten Cate H. The endothelium in intensive care. *Crit Care Clin.* 21(2005):403-16.

33. Aird WC. Vascular bed specific homeostasis role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001;29:S29-24.
34. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation and fibrinolysis: Dead end or a one way? *Crit Care Med.* 2012;40:2704-8.
35. Bergmann S, Hammerschmidt S. Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *Thromb Haemost.* 2007;98:512–20.
36. Degen JL, Bugge TH, Goguen JD. Fibrin and fibrinolysis in infection and host defense. *J Thromb Haemost.* 2007;5 suppl 1:24–31.
37. Egorina EM, Sovershaev MA, Hansen JB. *Blood Coag Fibrin.* 2011;22;451-6.
38. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's New? *Crit Care Clin.* 21(2005):449-67.
39. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162:347-51.
40. Stephan F. Editorial Thrombocytopenie en reanimation: un marquer á ne pas négligeri *Ann Fr Anesthés Réan.* 2004;23:77-8.
41. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin.* 21(2005):469-77.
42. Levi M , Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:222.
43. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized placebo-controlled double bind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized placebo-controlled multicenter trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24:663-72.
44. Sharma B, Sharma M, Majumder M, et al. Thrombocytopenia in septic shock patients - a prospective, observational study of incidence, risk factors and correlations with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:874-80.
45. Levi M, Toh CH, Trachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009; 145:24-33.
46. Favaloro E. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:458-68 .
47. Kitchen CW. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program.* 2009;240-6.
48. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al Thrombocitopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28:1871-6.
49. Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements and outcome. *Crit Care Med.* 2002;30:1765–71.
50. Taylor FBJ, et al. Towards definition, clinical and lab. criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–30.

51. Bakhtiari K, Meijers JCM, De Jonge E, et al. Perspective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416–21.
52. Sivula M, Petilä V, Niemi T T, et al. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coag Fibrinolysis.* 2009;20:4199-426.
53. Daudel F, Kessler U, Folly H, et al. Thromboelastometry for the assesment of coagulation abnormalities in early and established human sepsis: a prospectice cohort study. *Crit Care.* 2009;13:2:R42.
54. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
55. Abraham E, Laterre P, Garg E, et al. Drotecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332-41.
56. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med.* 2005;33:2266-77.
57. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care.* 2003;31:834-40.
58. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, et al. Use of drotecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med.* 2007;33:426-34.
59. Kanji S, Perrault MM, Chant C, et al. Evaluating the use of drotecogin alfa activated in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2007;33:517-23.
60. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotecogin alpha (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055-64.
61. Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1; Art N° CD004388. DOI:10.1002/14651858.CD004388.pub3.
62. Friedrich JO, Adhikari NKJ, O’Meade M. Commentary. Drotrecogin alfa (activated): does current evidence support treatment for any patients with severe sepsis? *Crit Care.* 2006;10:145(doi:10.1186/cc4947).
63. Fourrier F, Chopin C Huart JJ, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993;104:882-8.
64. Balk RA, Bedrossian C, et al. Prospective double blind placebo- controlled trial of ATIII substitution in sepsis. *Abstr Intensive Care Med Suppl.* 1995;21:S17.
65. Baudo F, Caimi TM, De Cataldo, et al. Antithrombin III replacement therapy in patients with sepsis and/or surgical complications: a controlled double-blind randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998;24:336-42.

66. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al; KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):90–7.
67. Afshari A, Wetterlev J, Brok J, et al. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. doi:10.1136/bmj.39398.682500.25
68. Levi M. Coagulation and sepsis: a winding road ahead. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2733-4.
69. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis; relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005;33(2):341-8.
70. Lorente JA, Garcia Frade LJ, Landin L, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relations to outcome. *Chest*. 1993;103:1536-42.
71. Bruin-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274:968-74.
72. Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, et al. Time course of platelet count in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-52.
73. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung*. 2010;39:21-6.
74. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcomes in severe sepsis. *Chest*. 2001;120:915-22.
75. Shaw AD, Vail GM, Haney DJ, et al. Severe protein C deficiency is associated with organ dysfunction in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26:539-45.
76. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut JF, et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care*. 2006;10:R92.
77. Crowther MA, Cook D J. Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2008;14:520–3.
78. Geerts W, Cook D, Shelby R, et al. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care*. 2002;17:95-104.
79. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*. 2003;124:357-63.
80. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2)(suppl):e195S–e226S
81. Ribic C, Lim W, Cook DJ, et al. Low-molecular-weight-heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review. *J Crit Care*. 2009;24:197–205.

82. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367:1075–9.
83. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med*. 2008;121:935–42.
84. Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, et al. Prevalence, incidence and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care patients. *J Crit Care*. 2005;20:309–13.
85. Harris LM, Curl GR, Booth FV, et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg*. 1997;26:764–9.
86. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost*. 2009; 101(!): 139-44.
87. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, Devereux PJ, et al. Deep venous thrombosis; clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2005;20:334–40.
88. Zytaruk N, Lamontagne F, McIntyre L, et al. Upper extremity thromboses in medical–surgical critically ill patients. *Critical Care*. 2011;15(suppl 1):p 22 (doi: 10.1186/cc9442).
89. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2001;161:1268–79.
90. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-102.
91. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, et al. Parenteral anticoagulants, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2) (suppl):e24S–e43S
92. Hirsh J, Ramshackle-Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S188-203.
93. Verma AK, Levine MN, Shalansky SJ, et al. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy*. 2003;23:745-53.
94. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2009;103(2):175–80.
95. Sakr Y, Haestcher F, Demarchi Gonsalves M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II in a surgical intensive care unit. *J Crit Care*. doi:10.1016/j.jcrc.2011.06.016
96. Martel N, Lee J, Wells P. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low molecular weight heparin thromboprophylaxis: a meta analysis. *Blood*. 2005;106:2710-15.

97. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:1797-803.
98. Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit Care*. 2011;15:211.
99. Warkentin TE, Eikelboom JE. Who is (still) getting HIT? *Chest*. 2007;131:1620-2.
100. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care*. 2005;20:357-63.
101. Latronico N, Bernardino M. Thromboembolic prophylaxis in head trauma and multiple-trauma patients. *Minerva Anestesiol*. 2008;74:543-8.
102. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90(5):547-8.
103. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, et al. Comparative effectiveness of low-molecular weight heparin versus unfractionated heparin for thromboembolism prophylaxis for medical patients. *J Hospital Med*. 2012;7:453-63.
104. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-84.
105. Douketis JD, Rabbat C, Crowther MA for the VTE in the ICU workshop participants. Anticoagulant prophylaxis in special populations with an indwelling epidural catheter or renal insufficiency. *J Crit Care*. 2005;20:324-9.
106. Cook DJ, Douketis J, Meade M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care*. 2008;12:R32 (doi:10.1186/cc6810)
107. Priglinger U, Karth D, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med*. 2003;31(5):1405-9.
108. Dorffler-Melly J, De Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*. 2002;359:849-50.
109. Rommers MK, Van Der Lely N, Egberts TCG, et al. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care*. 2006;10(3):R93.
110. Datta I, Ball CG, Rudmik L, et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *Journal of Trauma Management & Outcomes* 2010, 4:1 <http://www.traumamanagement.org/content/4/1/1>
111. Bockheim HM, Mc Allen KJ, Baker R, et al. Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: A prospective trial evaluating compliance. *J Crit Care*. 2009;24:192-6.

112. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *Journal of Trauma*. 2002;53(1): pp. 142–64.
113. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective surgery. *N Eng J Med*. 1998;339:80-5.
114. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e227S–e277S.
115. Limpus A, Chaboyer W, Mc Donald E, et al. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients. A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2006;15(4):402-12.
116. Raslan AM, Fields JM, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thrombo-embolism in neurocritical care: A critical appraisal. *Neurocrit Care*. 2010;12:297–309.
117. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4: CD005258.
118. Ho KM, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients. *Chest*. 2011;140(6):1436-46.

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS

Stella Maris Calvo Negreira

8

Introducción

153

El compromiso miocárdico en la sepsis es una de las disfunciones orgánicas más difíciles de caracterizar ya que combina la adaptación dinámica del aparato cardiovascular a la enfermedad, la respuesta del huésped y la reanimación.¹ Es frecuente y relevante a pesar de la presencia de un gasto cardiaco (GC) normal o aumentado tanto en pacientes normotensos con sepsis severa como en aquellos con choque séptico.²⁻⁶ Aunque integra el síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM), la evaluación de la depresión miocárdica no está incluida en los marcadores de gravedad como el APACHE o el SAPS o en los marcadores de DOM como el SOFA o el MODS.⁷ Su etiopatogenia es mal conocida y se plantea que sea de causa multifactorial donde influyen alteraciones en la macro y microcirculación, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, alteraciones del manejo del calcio intracelular y del metabolismo, disfunción autonómica, activación de la apoptosis celular, alteraciones mitocondriales y anomalías en la estimulación catecolaminérgica.^{5,7} Sus manifestaciones clínicas pueden ser variables: disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo o derecho o disfunción biventricular. Puede representar un mecanismo adaptativo que, al reducir el gasto energético en una situación donde la generación de energía es limitada, previene la activación de las vías de muerte celular y permite la recuperación potencial de las células.^{8,9} Aún no tiene tratamiento específico y el mismo se limita al sostén de las funciones vitales para mantener presión de perfusión y flujos sistémicos suficientes para satisfacer las demandas globales y regionales.⁷

Definición y concepto

El concepto de disfunción miocárdica no sólo incluye a los pacientes con bajo gasto y choque frío persistente sino también engloba a aquellos que mejorando su GC y presentándose clínicamente como hiperdinámicos evidencian diferentes grados de disfunción uni o biventricular.^{3,7} De hecho la disfunción miocárdica aparece muy tempranamente en la sepsis³ y se caracteriza por disminución de la contractilidad unida a alteraciones de la distensibilidad (*compliance*) ventricular.⁶ Se manifiesta como una dilatación biventricular, con disminución reversible de la fracción de eyección y de la respuesta de la presión arterial a la infusión de volumen, con presiones de llenado bajas y una capacidad disminuida para aumentar el GC a pesar del mayor tenor de catecolaminas circulantes.^{3,6,10-13} Las presiones de llenado bajas o normales, a diferencia del patrón clásico de choque cardiogénico, se deben a un aumento en la distensibilidad ventricular, asociada frecuentemente con disfunción ventricular derecha y explica por qué se subestimó la incidencia de disfunción miocárdica cuando se realizaban medidas con el catéter de Swan-Ganz.¹³ Todo esto se ve en ausencia de cardiopatía estructural y es reversible.¹¹

Tradicionalmente las alteraciones fisiopatológicas se clasificaban en choque hiperdinámico temprano caracterizado por GC elevado, disminución de las resistencias sistémicas con piel caliente bien perfundida que en la evolución se transformaba en un choque frío hipodinámico con periferia mal perfundida y extremidades frías. Hoy se plantea que el choque hipodinámico sea el resultado de hipovolemia y una reanimación inadecuada en la mayoría de los casos.^{3,6,12} El choque hiperdinámico no es sólo un choque distributivo y luego de la restauración de la volemia se pone en manifiesto la depresión miocárdica.¹⁴ En la etapa hiperdinámica la reducción de las resistencias periféricas enmascaran la depresión miocárdica. Un corazón normal es capaz de compensar la reducción de la poscarga hasta un tercio o un cuarto de los valores normales aumentando entre tres o cuatro veces el GC, en tanto que en pacientes sépticos el aumento del GC es considerablemente menor.¹⁵

No hay consenso en la definición y el espectro clínico de la entidad. El uso de métodos cada vez más sofisticados para valorar las propiedades del miocardio ha mejorado la detección de alteraciones

sutiles de la función miocárdica.¹ Las alteraciones hemodinámicas que aparecen en el choque séptico hacen más difícil evidenciar la disfunción miocárdica pura independiente de las condiciones de carga por lo que el GC no es un buen reflejo de la contractilidad ventricular y su normalidad no excluye la disfunción sistólica.¹⁶ La mayoría de los parámetros utilizados para valorar el desempeño (*performance*) ventricular en la práctica clínica, incluyendo la ecocardiografía, dependen de las condiciones de carga.¹⁷ Asimismo, el llenado diastólico es complejo y en él intervienen no sólo las condiciones de carga sino también las alteraciones de la relajación activa y de la distensibilidad pasiva ventricular así como la contracción auricular, la interacción ventricular y la restricción pericárdica.¹⁸ La estimulación adrenérgica que se ve en las etapas tempranas de la sepsis estimula el cronotropismo y puede enmascarar una depresión miocárdica.^{17,19,20}

La definición clásica de disfunción miocárdica en la sepsis se basa en una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor de 45 a 50% que revierte al mejorar la sepsis.²⁰⁻²² Sin embargo el uso de la FEVI como criterio único puede ser engañoso y cuestionable ya que si bien refleja la contractilidad también depende de la pre y poscarga así como de la distensibilidad ventricular.^{1,16} La evidencia de una FEVI normal no debe asumir que la función miocárdica es normal.¹¹ La elastancia ventricular es el índice de contractilidad más independiente de las condiciones de carga.¹⁶

Epidemiología

Su prevalencia no está bien definida debido a múltiples factores:^{1,7,8,23} 1) no hay grandes estudios epidemiológicos al respecto; 2) las poblaciones estudiadas son heterogéneas; 3) las definiciones usadas son variables y no hay un consenso en la definición y el espectro clínico que comprende, y 4) se trata de una disfunción transitoria y depende de la etapa evolutiva de la sepsis donde se mida. Entre 25 y 44 % de los pacientes con sepsis severa^{17,24} y entre 40 y 60%^{17,21,22,25-27} de los pacientes con choque séptico prolongado desarrollan depresión miocárdica definida como una reducción de la fracción de eyección, valoradas por ecocardiografía o ventriculografía, independiente si el GC está bajo o elevado.⁸ Entre 38 y 44% de los pacientes hubo alguna forma de disfunción diastólica.^{27,28} y 20% tu-

vieron alteraciones aisladas de la relajación ventricular.²⁹ Hasta 52% de los pacientes tenían disminución de la FEVD.³⁰ Un estudio con ecocardiografía encontró alguna forma de disfunción miocárdica en 64% de los pacientes con sepsis severa y/o choque séptico.¹

Fisiología de la contracción miocárdica

La contracción y relajación miocárdicas están reguladas por la interacción de proteínas contráctiles (filamentos gruesos de miosina y finos de actina), proteínas regulatorias (troponina y tropomiosina) y calcio iónico (Ca^{+2}).³ En reposo la tropomiosina bloquea el sitio de interacción actina-miosina y la subunidad troponina I bloquea a la actina-miosina ATPasa. Durante la sístole se inicia la contracción al entrar Ca^{+2} extracelular a través de los canales de calcio tipo L (LTCC) voltaje-dependientes del sarcolema. La entrada de Ca^{+2} induce la liberación del Ca^{+2} almacenado en el retículo sarcoplásmico a través del receptor de rianodina (RyR), lo que es conocido como liberación del Ca^{+2} inducida por el Ca^{+2} (CICR). El Ca^{+2} liberado se une a la troponina C que determina un cambio en la conformación de la troponina I que libera actina, permitiendo la formación de puentes de actina y miosina produciendo la contracción miocárdica con gasto de ATP. En diástole el Ca^{+2} es recapturado hacia el retículo sarcoplásmico por la Ca^{+2} -ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA 2) y en menor proporción es sacado hacia el extracelular por el intercambiador sodio- Ca^{+2} de la membrana celular.

La reducción de la concentración de Ca^{+2} permite que la troponina y tropomiosina recuperen su configuración inhibitoria y se produce la relajación del miocardio. La actividad de la SERCA 2 está regulada por el fosfolambano que es una proteína del retículo sarcoplásmico que en su estado desfosforilado inhibe la recaptación del Ca^{+2} . La SERCA 2 se activa por la fosforilación del fosfolambano, el cual permite la recaptación de Ca^{+2} . La activación del fosfolambano depende de la activación de una proteincinasa dependiente del AMP cíclico (PKA) y de la proteincinasa dependiente del Ca^{+2} y de la calmodulina (CAMKII). La fuerza de contracción depende del Ca^{+2} en el retículo sarcoplásmico que está regulado por la SERCA-ATPasa y por un mecanismo de retroalimentación por el cual el Ca^{+2} liberado del retículo sarcoplásmico regula el flujo a través de la membrana celular.

Etiopatogenia

La disfunción miocárdica es compleja y de causa multifactorial^{10-12,14,15,31} y es probable que los diferentes mecanismos actúen en forma sinérgica¹² (Figura 8.1). Es importante el conocimiento de los posibles mecanismos de lesión a fin de diseñar estrategias para el tratamiento.¹¹ Los estudios clínicos han demostrado que la necrosis miocárdica es infrecuente y que la depresión miocárdica es reversible por lo que se plantea que la depresión miocárdica se debe más a alteraciones funcionales que estructurales.^{8,32,33}



Figura 8.1. La disfunción miocárdica es de causa multifactorial. Se cree que los diferentes mecanismos actúen en forma sinérgica.

Isquemia miocárdica

Inicialmente se interpretó la disfunción miocárdica de la sepsis como secundaria a una isquemia global por caída de la disponibilidad de O₂. Sin embargo, tanto estudios experimentales como clínicos demostraron que en la sepsis el flujo coronario es alto con una disminución de la diferencia de oxígeno entre la arteria y el seno coronario.^{6,7,10,11,18} A pesar de que hay aumento de las troponinas no hay evidencia de necrosis isquémica en pacientes muertos por choque séptico y la reversibilidad de la disfunción está más a favor de una alteración funcional que anatómica.^{7,8,11,12,34} Los mecanismos de disfunción miocárdica de la sepsis son, pues, más funcionales que anatómicos.⁷ Aunque no hay evidencias para pensar que la isquemia miocárdica tenga un papel en la disfunción miocárdica en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, la sepsis severa puede determinar isquemia llegando incluso al infarto agudo de miocardio.³⁵ También hay que recordar que el flujo coronario depende de la presión arterial diastólica por lo que si ésta es muy baja puede haber isquemia.³⁶

Sustancias depresoras del miocardio

El suero de los pacientes con choque séptico y alteraciones en la FEVI es capaz de inducir depresión miocárdica en células cardíacas de rata en tanto que el suero de pacientes sin sepsis no.³⁷ Esto llevó al concepto de la presencia de una sustancia capaz de deprimir al miocardio y varias sustancias han sido involucradas en ella.

Endotoxinas. Son liberadas por la lisis de las bacterias gramnegativas y aunque al infundirse provocan depresión miocárdica tanto en modelos animales como en voluntarios, es poco probable que la determinen directamente.^{8,11,38} Hay evidencias que sugieren que las endotoxinas liberan mediadores como las citocinas capaces de producir depresión miocárdica.³⁸ Es probable que los receptores *Toll like 4* jueguen un rol en la depresión miocárdica inducida por las endotoxinas al promover un nexo entre la estimulación de la inmunidad provocada por los microorganismos y el inicio de la respuesta inmune.^{8,14,38}

Inflamación

Los microorganismos liberan elementos celulares ausentes en los vertebrados conocidos como PAMP (*pathogen associated molecu-*

lar patterns) al tiempo que las células del huésped generan señales de alarma (alarminas) que junto con los PAMP se denominan DAMP (*danger associated molecular patterns*).^{32,33,39} Las señales de alarma se liberan cuando el tejido se lesiona o está sometido a un estrés y activa al $\text{NF}\kappa\beta$ y producen mediadores involucrados en la reparación celular.^{9,40,41} Los PAMP y DAMP son reconocidos por las células inmunes y otras células del huésped a través de receptores específicos llamados PRR (*pattern recognition receptors*) dentro de los cuales se hallan los receptores *Toll like* (TLR) y los receptores del complemento (CD_{14}) que producen la activación del $\text{NF}\kappa\beta$.^{14,31,33,39,42,43}

Los TLR son los receptores primarios de la respuesta inmune innata, una respuesta inmune inespecífica preprogramada cuyo objetivo es eliminar y/o contener los microorganismos en la puerta de entrada.^{10,11,40,43} Se trata de receptores transmembrana que tienen un dominio extracelular rico en leucina que interacciona con los PAMP, un dominio transmembrana y un dominio intracelular encargado de activar la señal.^{41,43} Los TLR-2 reconocen a las lipoproteínas y peptidoglicanos de bacterias grampositivas en tanto que los lipopolisacáridos son reconocidos por el TLR-4.^{33,40,42} El reconocimiento de las DAMP por los TLR4 desencadena la respuesta inflamatoria sistémica con liberación de diferentes mediadores que han sido involucrados en la depresión de la contractilidad miocárdica como el $\text{TNF-}\alpha$, la IL-1B e IL-6, el factor inhibidor de la migración de macrófagos, la lisozima c, la endotelina 1, el estrés oxidativo y el factor C5a del complemento.^{7,8,14,40,44} En el corazón hay células inmunes residentes o infiltrantes que expresan los TLR 4 y al activar su vía de señalización pueden causar directamente la disfunción miocárdica.^{14,40} Los TLR juegan un papel importante en la producción de la respuesta homeostásica del miocardio pero los efectos beneficiosos de los TLR se pierden si se pierde su regulación y aparecen sus efectos deletéreos.⁴⁰ La ausencia de TLR -4 impide la aparición de la depresión miocárdica.⁴⁰

Las células miocárdicas interactúan en forma estrecha con las endoteliales.⁸ La sepsis activa el endotelio que expresa endotelinas, prostaglandinas y óxido nítrico (NO) que también pueden afectar la contractilidad miocárdica.⁸ Durante la sepsis las células miocárdicas pueden adoptar un fenotipo proinflamatorio con producción de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión celular.⁴³ La activación de las células miocárdicas produce aumento de la permeabilidad endotelial, y promueve la migración de leucocitos al endotelio aumentando así el daño inflamatorio local.^{7,8}

Citocinas

Las citocinas son péptidos producidos por células nucleadas ante un estrés que permite la comunicación entre células. La estimulación de los TLR activa las citocinas inflamatorias y el $\text{NF}\kappa\beta$ así como aumenta la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS).⁴² Citocinas inflamatorias como el $\text{TNF-}\alpha$ y la IL-1 tienen un rol fundamental en la disfunción miocárdica inducida por la sepsis.³⁸ El $\text{TNF-}\alpha$ es un mediador temprano de la inflamación liberado principalmente por macrófagos activados que estimula la síntesis de la IL-1 por monocitos, macrófagos y granulocitos.¹¹ El mecanismo a través del cual actúa el $\text{TNF-}\alpha$ no es bien conocido y probablemente sea a través de alteraciones a nivel de la homeostasis del calcio (Ca^{+2}) y de la formación de NO.^{15,38} La IL-1 deprime la función miocárdica a través de la sintetasa de óxido nítrico (NOS).³⁵ Hay evidencias experimentales para plantear que ambas tienen un efecto sinérgico sobre la contractilidad miocárdica.^{2,4,5,6} Las células miocárdicas no son sólo los efectores de las citocinas pero en la sepsis también pueden producir citocinas que pueden secretarse o permanecer dentro de la célula y pueden aumentar la depresión miocárdica.^{10,11,15,33,34} Sin embargo, a pesar de que las citocinas pueden jugar un rol central en la disminución temprana de la contractilidad, no pueden explicar la duración prolongada de ésta durante la sepsis ya que sus valores en plasma se normalizan dentro de las 48 h del inicio de la sepsis.^{11,36} Se debe plantear que induzcan o liberen factores adicionales capaces de deprimir al miocardio como el NO, o los prostanoídes.^{11,18,35}

Prostanoídes

El tromboxano y las prostaciclina son derivados del ácido araquidónico producidos durante la inflamación, son capaces de alterar la autorregulación, el endotelio y la activación de leucocitos a nivel coronario.^{18,35}

Endotelinas

El aumento de la expresión de la endotelina 1 desencadena aumento de las citocinas inflamatorias ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6), infiltración inflamatoria intersticial, y miocardiopatía inflamatoria que puede

llevar a la muerte.³⁵ La endotelina afecta las propiedades contráctiles del miocardio y la progresión de la hipertrofia miocárdica.¹⁴ A pesar de que ha estado involucrada en la fisiopatología de un amplio espectro de enfermedades miocárdicas a través de mecanismos endocrinos, autocrinos y paracrinos se necesita estudiar más su función en la génesis de la disfunción miocárdica de la sepsis.^{14,35} La endotelina 1 parece tener una respuesta trifásica con un ascenso inicial a las 4 a 12 h y luego un segundo pico entre 3 a 7 días posterior a la sepsis, que se asocia con depresión de la contractilidad miocárdica.¹⁴ Un estudio reciente valorando la disfunción miocárdica con ecocardiografía encontró una asociación entre los niveles circulantes de endotelina-1 y la función miocárdica.⁴⁵

Lisozima C

161

Es un agente bacteriolítico liberado por neutrófilos y monocitos durante su desintegración.³⁵ Actúa alterando la glucoproteína de la membrana del miocito y de esa manera afecta la transducción de señales.²

Moléculas de adhesión

La activación y disfunción del endotelio produce moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión intracelular (ICAM), P-selectina y molécula de adhesión vascular celular (VCAM) que tienen un papel importante en la disfunción e hiperpermeabilidad vascular de la sepsis.^{33,46} La infiltración de los neutrófilos está mediada por la ICAM-1 y VCAM-1.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un radical libre de vida media muy corta pero con gran potencial de difusión producido por las células del miocardio sintetizado por las NOS con múltiples funciones en la homeostasis del aparato cardiovascular tanto en la salud como en la enfermedad.^{8,12,14,33,38} Las isoformas constitucionales de la NOS (NOS 1 y NOS 3) tienen un rol en la regulación de la homeostasis.^{2,8} Las NOS existen en sus varias isoformas en cada uno de los compartimentos subcelulares donde actúa y el NO funciona como

segundo mensajero dentro de estos compartimentos a través de una nitrosilación rápida y reversible.³ La nitrosilación puede ser alterada por el equilibrio nitroso-redox del sistema.³

La NOS 3 en la membrana plasmática produce NO que modifica la LTCC impidiendo la entrada de Ca^{+2} y promueve la relajación miocárdica.^{3,10,14} Hay datos experimentales que sugieren que NOS 3 pueda jugar un rol protector en la disfunción miocárdica inducida por la sepsis.¹⁴ La NOS 1 actuando sobre RyR del canal en el retículo sarcoplásmico promueve eflujo de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico produciendo la contracción.^{3,10} Estudios experimentales sugieren que la NOS 1 es capaz de regular la vía de los receptores β adrenérgicos.¹⁴ La función cardiaca se regula a través de sus efectos dependientes de los vasos o no.³⁸ El NO participa en la regulación del flujo en la microcirculación y es necesario para mantener el flujo coronario, disminuir la precarga y permitir la resíntesis mitocondrial.⁸ Puede aumentar la relajación activa y la distensibilidad ventricular facilitando el llenado durante la diástole.^{8,16} Actúa también trombogenicidad y tiene efectos directos sobre la contractilidad miocárdica.³⁸ A bajas dosis puede mejorar la función del ventrículo izquierdo.^{7,14,35,38} El exceso de NO afecta la contractilidad miocárdica, inhibe los complejos mitocondriales, aumenta la liberación de citocinas amplificando la respuesta inflamatoria tanto a nivel local como sistémico y se asocia con disfunción miocárdica.^{8,12,14,33,35,38} El NO endógeno contribuye a la hibernación producida por la isquemia reduciendo el consumo de O_2 y preservando la sensibilidad al Ca^{+2} y la función contráctil.³⁵ También está implicado en las vías pro y antiapoptóticas.^{8,33} Puede actuar como *scavenger* de los radicales libres previniendo la formación de especies reactivas de O_2 más tóxicas.⁸

Durante la sepsis aumenta el NO, inicialmente por aumento de las NOS 1 y 3 responsables de la depresión miocárdica temprana y luego por aumento de la sintetasa inducible 2 de óxido nítrico (iNOS-2) que sería la responsable de la tardía.^{2,3,12,32} La iNOS2 produce niveles mucho mayores de NO independientes del Ca^{+2} .¹⁴ El NO activa a la guanidil ciclasa que lleva al aumento de la familia de las cinasas de monofosfato cíclico de la 3,5-guanosina (cGMP) que disminuyen los efectos del Ca^{+2} citosólico sobre la contracción de los filamentos.^{8,16} El GMP estimula algunas fosfodiesterasas responsables de la degradación del cAMP.¹⁴ La disminución del cAMP en el citoplasma explica la capacidad del NO de atenuar los efectos de los β adrenérgicos.¹⁶ El mecanismo de acción cGMP independiente ocurre a través de la S-nitrosilación.¹⁴

Parte de los efectos adversos del NO se deben a su reacción con otros radicales libres como el anión superóxido produciendo otros

radicales libres como el peróxido nítrico (oNO₂-) que afecta los lípidos de las membranas, el DNA y las proteínas.^{2,7,8,14,32,35,38}

La preservación del gen del NOS 2 durante la evolución sugiere que la respuesta del NO producida en la sepsis puede ser adaptativa y en parte protectora hacia el miocardio.^{8,33} El NO determinaría vasodilatación coronaria, aumentaría la distensibilidad miocárdica, aumentando la precarga y facilitando el llenado cardiaco durante la diástole.³³ El NO también podría inhibir la formación mitocondrial de superóxido, al inhibir la cadena respiratoria y tendría un rol como *scavenger* de radicales libres.³³ La promoción de la síntesis de proteínas mitocondriales podría contribuir a la restauración de la función miocárdica.³³ Puede además contribuir a la hibernación preservando la sensibilidad al Ca⁺² y la función contráctil.³³

Desequilibrio oxidativo

163

La generación de especies reactivas de O₂ es importante para la función normal y sobrevivida de la célula.¹⁴ Se produce estrés oxidativo cuando hay un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de O₂ y los mecanismos de protección antioxidante.¹⁴ Las especies reactivas de O₂ pueden jugar un rol en la génesis de la disfunción miocárdica.³² Se generan en leucocitos, monocitos, complejos oxidadas de NADPH activadas y mitocondrias.^{14,19} Las endotoxinas pueden inducir la producción de superóxido a través de la xantinaoxidasa, NADH/NADPH oxidasa y la mitocondria.¹⁴ Los radicales libres de O₂ también compiten con el NO por los sustratos tioles en forma irreversible. La oxidación progresiva de los tioles hace que sean incapaces de unirse al NO alterando las vías de señalización del NO.^{3,10} Las NOS regulan a las enzimas generadoras de radicales libres de O₂ por lo cual un déficit en las NOS lleva a una producción incontrolada de radicales libres de O₂.^{3,10} No está aclarado si la generación de radicales libres y el daño mitocondrial se producen por alteración en la función mitocondrial que lleva al estrés oxidativo y más lesión mitocondrial o si el estrés oxidativo altera la mitocondria generando más liberación de especies reactiva de O₂.¹⁴

Alteraciones a nivel de la macrocirculación

Las alteraciones en la volemia y en el tono vascular propias de la sepsis afectan el desempeño cardiaco. En las etapas iniciales de la

sepsis severa y del choque séptico hay hipovolemia y vasodilatación que afectan el llenado cardiaco, determinando caída del GC que mejora con la infusión de volumen.⁸ La contractilidad intrínseca se puede menoscabar con afectación de la respuesta ventricular a la reanimación con volumen.⁸ La hipertensión pulmonar puede aumentar la poscarga del VD.⁸ La dilatación del VD puede afectar el desempeño del VI por mecanismo de interdependencia ventricular.⁸ La taquicardia de origen multifactorial puede limitar el llenado ventricular diastólico, aumentar el consumo de O₂ miocárdico y potencialmente llevar a una miocardiopatía inducida por la taquicardia.⁸

Alteraciones a nivel de la microcirculación

Hay edema intersticial a nivel miocárdico con compromiso de las fibras contráctiles disminuyendo la distensibilidad.^{7,8} Si bien el flujo coronario está aumentado en la sepsis, algunos trabajos experimentales muestran alteraciones a nivel de la microcirculación debido a edema endotelial y depósitos de fibrina.^{7,8,10,19,34} Se ha descrito reducción del flujo a nivel de la microcirculación con aumento de la heterogeneidad y alteraciones de la extracción de O₂.^{32,33}

Alteraciones metabólicas

En las etapas iniciales de la sepsis el consumo de O₂ miocárdico puede aumentar hasta 30% pero al aparecer disfunciones orgánicas el consumo y la tasa basal disminuyen.^{7,10,34} Disminuye la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres del miocardio y se utiliza el lactato como sustrato energético que aumenta su captación.^{6,7,8,10,18,33-35} Los cambios en el metabolismo son más intensos en los pacientes que fallecen.³³ Aunque al inicio de la sepsis hay aumento del consumo de O₂ y del metabolismo al progresar la DOM y el choque, ambos disminuyen y se asocian con aumento de la tensión de O₂ tisular que sugiere una alteración en la utilización celular más que alteración en la disponibilidad a los tejidos.⁸

Disfunción autonómica

Puede haber alteraciones autonómicas vinculadas con la apoptosis celular a nivel de centros autonómicos.^{8,10,34,47} El tono simpático y el vagal están disminuidos, predominando el tono simpático.^{15,31}

Aunque la sepsis cursa con aumento de la concentración de catecolaminas circulantes, éstas son menos eficientes por aumento de su oxidación debido al estrés oxidativo, sobre todo por el anión superóxido.⁷ La disfunción autonómica se evidencia por la reducción en la variabilidad cardiaca, y alteraciones en la sensibilidad de baro y quimiorreceptores.^{14,15,48} Todas ellas se relacionan a mal pronóstico,^{14,15} aunque se desconoce la correlación entre la severidad de la disfunción autonómica y la severidad de la disfunción miocárdica.¹⁴

Disfunción de la contractilidad

Alteraciones del calcio (Ca^{+2}) intracelular

En la sepsis hay alteraciones en el metabolismo del Ca^{+2} : 1) disminuye la entrada de Ca^{+2} desde el extracelular debido a menor densidad o bloqueo de los canales L mediado por la IL-1B y el TNF- α ;^{7,10,14,34} 2) los miofilamentos son menos sensibles al Ca^{+2} disminuyendo la contractilidad y aumentando la distensibilidad ventricular;^{7,8,10,34} 3) los receptores de rianodina se reducen disminuyendo la salida del Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico;^{7,10,14,34} 4) en la etapa hiperdinámica de la sepsis aumenta la fosforilación del fosfolambano activando el SERCA-2 y aumentando el atrapamiento del Ca^{+2} en el retículo sarcoplásmico, lo que lleva a una disminución de la contractilidad,^{7,34} y 5) las endotoxinas abren los canales de potasio ATP dependientes acortando la duración del potencial de acción y reduciendo la entrada de Ca^{+2} .¹⁰

165

Vías de señalización adrenérgica

Los β -adrenérgicos inducen la formación de AMP cíclico a través de la estimulación de la adenilciclase.⁴⁸ Los β -adrenérgicos aumentan la contractilidad al incrementar el ingreso de Ca^{+2} intracelular a través de un mecanismo mediado por la proteína G (Gs)/AMP cíclico (cAMP). Al estimular la síntesis de cAMP se activa a la PKA con activación y fosforilación del LTCC promoviendo el ingreso de Ca^{+2} a la célula. Al mismo tiempo los β -adrenérgicos promueven la relajación del miocito vía la fosforilación del fosfolambano estimulando la actividad de la SERCA y preservando la función diastólica.^{3,49} Sin embargo a altas dosis predominan los efectos crono-

trópico e inotrópico sobre el lusotrópico y comprometen la función diastólica.⁴⁹

La estimulación adrenérgica aumenta la contractilidad y la frecuencia cardiaca a corto plazo pero la estimulación excesiva y prolongada puede llevar a lesión miocárdica por sobrecarga de Ca^{+2} intracelular y necrosis celular.^{8,10,34,49} Las catecolaminas pueden inducir apoptosis a través de la estimulación de receptores β .⁴⁹ La estimulación adrenérgica por sí puede estimular la producción de citocinas por el miocardio.⁴⁸ Hay varios mecanismos adaptativos que responden a la elevación de catecolaminas que aparecen a diferentes niveles: 1) disminución de la densidad y respuesta de los receptores β -adrenérgicos;^{8,14,38,48} 2) aumento en las proteínas inhibitorias G,^{8,14,47,48} y 3) disminución de las proteínas G estimuladoras.^{14,47,48} Todo esto impide la activación de la adenilciclasa, lo que disminuye los niveles del AMP cíclico necesario para la fosforilación del fosfolambano.^{7,8,38} Estos hallazgos muestran que en parte la depresión miocárdica de la sepsis puede relacionarse con menor respuesta a las catecolaminas.⁴⁷ La subregulación de la respuesta adrenérgica puede evidenciarse por la menor respuesta a la dobutamina en los pacientes con choque séptico.⁵⁰

Disfunción mitocondrial

Hay evidencias experimentales que sugieren que la disfunción mitocondrial puede tener un rol en la génesis de la disfunción miocárdica.^{7,8,51} Estudios animales y en clínica encontraron alteraciones ultraestructurales de la mitocondria durante la sepsis.^{34,46} La disfunción miocárdica se produce por: 1) reducción de la disponibilidad del piruvato y del NADH;⁷ 2) inhibición directa de los complejos de la cadena de la fosforilación oxidativa por aumento del estrés oxidativo, acompañada de depleción de los antioxidantes mitocondriales,^{7,8,12,31,47} esto lleva a la disminución de la producción de ATP y a la hipoxia citopática con la incapacidad de la célula para utilizar O_2 y sintetizar ATP;¹² 3) disminución de las mitocondrias celulares,⁷ y 4) el aumento de la expresión de proteínas desacopladoras o el aumento del poro de transición de permeabilidad mitocondrial producen disminución del potencial de membrana y de la síntesis de ATP con pérdida del gradiente mitocondrial, y activación de las vías de la apoptosis.³¹ Hay aumento de la permeabilidad mitocondrial.^{7,47} Una teoría considera que la disfunción mitocondrial del

miocardio en la sepsis es una adaptación protectora para reducir el consumo energético durante un estado de producción de ATP disminuida.^{10,12}

Apoptosis (muerte celular programada)

Se puede producir por citotoxicidad directa del NO y del peroxinitrito o por activación de la vía de las caspasas por las citocinas (apoptosis extrínseca) y la liberación del citocromo C desde la mitocondria (apoptosis intrínseca).^{7,8,10,32,34,36,44} Dada la reversibilidad de la disfunción miocárdica se planea que la apoptosis juegue un rol menor en su génesis.^{10,12,36}

Hibernación miocárdica

167

Hay evidencia que sugiere que la disfunción miocárdica se debe a hibernación, que sería una respuesta adaptativa para mantener el miocardio viable y con potencial para recuperación total.^{5,8,9,34} La hibernación se produce por subregulación del consumo de O₂, los requerimientos energéticos y las demandas de ATP en respuesta a la isquemia e hipoxia lo que permite la preservación del miocardio.^{38,51} La reducción del gasto energético impide la activación de las vías de muerte celular y ayuda a la recuperación.³⁸ Esto explica por qué la necrosis tisular no es característica de la DOM en la sepsis.⁹ Hay evidencia que el TNF- α y iNOS contribuyen a la hibernación.³⁴

Alteraciones estructurales

A pesar de que las alteraciones son más funcionales que estructurales, las troponinas elevadas y los hallazgos en las necropsias sugieren la presencia de alteraciones estructurales que pueden contribuir a la disfunción miocárdica.⁴⁶ Las muestras obtenidas por necropsia de pacientes con choque prolongado muestran infiltración por monocitos y macrófagos grandes y alargados, mayor expresión de TNF- α por miocitos, macrófagos, células musculares lisas y endoteliales, acumulación de lípidos en los miocitos, aumento del colágeno intersticial, daño a nivel mitocondrial, disrupción diseminada del aparato contráctil, y aumento de la expresión de la sintetasa del

NO en miocitos y macrófagos.^{33,46,52,53} La infiltración por monocitos y macrófagos puede contribuir a producción de edema que lleva a una disminución de la distensibilidad ventricular.⁴⁶ A nivel mitocondrial hay edema, disrupción parcelar de las membranas interna y externa de la mitocondria, aumento de las crestas con vacuolas, y disminución del número de mitocondrias.⁴⁶

Fisiopatología

Ventrículo izquierdo

168

Estudios ecocardiográficos demostraron un continuo en las disfunciones del VI que van desde una alteración diastólica aislada a la combinación de disfunción diastólica y sistólica.²⁷ El VI se enfrenta a una disminución de la poscarga que tiende a mantener el GC normal o elevado a pesar de la disminución de la contractilidad.⁶

Disfunción sistólica

Se caracteriza por una dilatación del VI, aumento del volumen diastólico final, y disminución de la FEVI con presiones de llenado normales o bajas. Este comportamiento se describió tanto para pacientes con choque séptico²¹ como para pacientes sépticos normotensos. Las presiones de llenado reducidas son típicas de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis y pueden explicarse por disfunción del VD o por aumento de la distensibilidad del VI.¹¹ A pesar de la FEVI baja los pacientes presentan GC normal o elevado, lo que puede enmascarar la depresión miocárdica, debido a la disminución de las resistencias vasculares periféricas y, por ende, de la poscarga del VI.^{8,11,21} La depresión miocárdica puede evidenciarse luego que se restaura la poscarga.⁵⁴

En pacientes con sepsis y choque séptico la infusión de volumen aumenta la presión enclavada en arteria pulmonar (PCP) sin aumentos sustanciales en el índice de trabajo latido lo que evidencia una disminución de la contracción ventricular en respuesta al aporte de volumen.⁵⁵ El índice de volumen latido es normal pero el índice de trabajo latido y la FEVI están reducidos en la sepsis y en el choque séptico,⁵⁵ y la relación entre PCP y el índice de trabajo lati-

do se desvían a la derecha y hacia abajo evidenciando la disfunción sistólica que no es influida por el uso de vasopresores.⁵⁵ La disminución de la contractilidad puede ser evidenciada por la cardiología de impedancia a través de intervalos de tiempo⁵⁶ o valoración basada en la amplitud de la onda de impedancia.⁵⁷

Disfunción diastólica

La función diastólica está determinada por la relajación que es un proceso activo que requiere energía y la rigidez miocárdica que es pasiva. Los mecanismos que alteran la función sistólica también alteran la relajación y la disfunción diastólica puede preceder a la sistólica.⁵ Se evidencian en la ecocardiografía como enlentecimiento del llenado ventricular izquierdo, alteraciones en la relajación y en la distensibilidad del VI.^{2,18} La disminución de la onda E y aumento de la onda A revelan alteraciones de la relajación ventricular.¹⁸ Es importante determinarla ya que su presencia puede complicar el tratamiento con volumen.¹ Las imágenes de doppler tisular son una manera aceptada de medir la función diastólica, sobre todo de la medida de relajación del ventrículo y de las presiones de llenado ventricular.⁵⁸ La disfunción diastólica probablemente puede asociarse con una gama de alteraciones histológicas como infiltrado intersticial, edema, apoptosis y necrosis.⁵⁸

169

Ventrículo derecho

Presenta hallazgos similares a los del VI con dilatación y disminución de su fracción de eyección demostrando que la depresión miocárdica y la dilatación es un fenómeno biventricular.^{25,45,59,60} El VD en las fases iniciales de la sepsis presenta una disminución de su precarga pero en la evolución se enfrenta a un aumento de su poscarga debido al aumento de las resistencias vasculares pulmonares (dificultad respiratoria aguda, uso de vasopresores, ventilación mecánica) en un momento que el VI necesita aumentar su GC para compensar la caída de la resistencia vascular periférica.^{2,10,47,59} Esto se compensa con aumento de volúmenes de llenado ventricular.⁵⁹ A pesar de que la poscarga del VD está aumentada en el paciente crítico, la presión media de la arteria pulmonar y el índice de resistencia vascular pulmonar no se correlacionan con la fracción de eyección del VD, indicando que las alteraciones a nivel del VD

son producidas por la sepsis y no por cambios en la poscarga.^{25,30} La función diastólica del VD aunque menos estudiada también está afectada.^{4,38} Hay depresión de la contractilidad tanto en pacientes normotensos con sepsis severa como en pacientes con choque séptico.^{30,61} Si bien la reanimación con volumen es uno de los pilares para mantener la función ventricular derecha, el exceso de líquidos puede dilatar el VD, disminuyendo el llenado ventricular izquierdo por disminución de la presión de llenado ventricular y por movimiento paradójico del *septum*, todo lo cual lleva a una caída del gasto cardiaco.^{15,59}

Monitoreo de la función cardiaca

170

Ecocardiografía

Es un método no invasivo realizado al lado de la cama del paciente que aporta datos morfológicos y funcionales. Es el mejor método para detectar la disfunción miocárdica ya que permite medir la FEVI y valorar el grado de disfunción diastólica a través del análisis del flujo transmitral e imágenes de doppler tisular.^{36,58} Recordar que la FEVI no es sinónimo de contractilidad dado que la FEVI es influida por la pre y poscarga.^{10,54} Hay que tener presente también que los valores de referencia para el GC están normalizados para una poscarga de $1\ 100\ \text{dinas} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ y que los valores de referencia para resistencia bajas no han sido normalizados.¹⁵ Permite evidenciar una respuesta adrenérgica alterada dada por aumento del GC ante el estímulo con dobutamina.⁵⁰ La función diastólica se valora combinando diferentes medidas como la relación de flujo diastólico temprano y tardío (relación E/A), tiempo de desaceleración y pendiente de la curva E, y la relación e'/a' en las imágenes de doppler tisular.⁴⁷ Aunque todos estos parámetros dependen de la poscarga, la medida de disfunción diastólica más independiente de ella es la onda e' y que la relación E/e' es un buen estimativo de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.⁴⁷

La función del VD se puede valorar midiendo la relación de áreas al final de diástole de VD/VI en una vista de las cuatro cavidades.³⁶ Permite predecir la respuesta a la infusión de líquidos a través de las variaciones del diámetro de la vena cava inferior y del

volumen latido con la respiración.^{10,54} El índice de Tei es una medida de funcionamiento global que evalúa en forma conjunta las funciones sistólica y diastólica del VI y se obtiene por ecocardiografía doppler.⁶² El estudio combinado de las funciones sistólica y diastólica puede reflejar mejor la función del corazón más que la evaluación separada de las disfunciones.⁶² El índice de Tei es simple de calcular, reproducible, independiente de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial, es relativamente independiente de la edad, y presenta poca variabilidad inter e intraobservador por lo que podría tener utilidad en la valoración de la disfunción miocárdica en la sepsis.⁶²

Sin embargo, la ecocardiografía es una técnica operador-dependiente que requiere un entrenamiento prolongado para poder obtener resultados confiables y no permite el monitoreo continuo.^{17,36}

Biomarcadores

171

Los biomarcadores pueden ayudar a identificar los pacientes de alto riesgo de disfunción miocárdica que requieran ecocardiografía y si son negativos descartan el compromiso miocárdico.³⁶ Su atractivo reside en que podrían detectar la disfunción miocárdica y brindar información pronóstica cuando la ecocardiografía no está disponible.²³ Sin embargo hay dudas con respecto si pueden ser utilizados como parámetros de disfunción orgánica, criterios de severidad o guías de tratamiento.¹⁴

Troponinas

Son proteínas que regulan la interacción entre los filamentos de actina y miosina de las fibras miocárdicas.^{19,23} Ausentes en sangre se liberan en ella por lesión miocárdica.^{19,23} Aparte de la necrosis pueden ser liberadas a la circulación luego de daño reversible del aparato contráctil.^{8,14} Su elevación es probablemente inducida por cambios en la permeabilidad de la membrana celular inducida por las citocinas o por apoptosis celular.¹⁰ Su elevación puede deberse también a isquemia miocárdica en pacientes portadores de cardiopatía isquémica previa, a microtrombosis inducida por la sepsis, o a toxicidad producida por las catecolaminas.³⁶ Son marcadores altamente sensibles y específicos de la lesión miocárdica y en varios trabajos su presencia se correlaciona con la aparición de disfunción miocárdica y mal pronóstico.^{23,24,36,38,63}

Entre 31 y 85% de los pacientes con sepsis severa o choque séptico presentan troponinas elevadas.^{7,8,24,64} Sin embargo su utilidad para identificar pacientes sépticos con disfunción miocárdica es limitada, ya que pueden estar elevadas en otras patologías como SICA, lesión renal aguda o embolia pulmonar.³⁸ Su uso es más como prueba de detección (*screening*) que como diagnóstico.

Péptido natriurético de tipo B

Es una neurohormona sintetizada por los miocitos en respuesta a un estiramiento como una prohormona activa (NT-pro-BNP) que en la circulación se separa de su porción amino terminal. Tanto el péptido natriurético de tipo B (BNP) como el NT-pro-BNP aumentan sus niveles en presencia de una disfunción sistólica o diastólica.^{17,28,36,58} Su elevación se ha asociado con disfunción miocárdica en la sepsis. Sin embargo muchas otras condiciones presentes en el paciente crítico, como edad, sexo, función renal, uso de catecolaminas, balance hídrico, alteraciones de la presión intratorácica por la asistencia respiratoria mecánica, y probablemente inflamación a través de citocinas como TNF- α e IL-1 β pueden también aumentarlo.^{8,23,36,58,65} En el choque séptico la enzima responsable de su degradación está disminuida.^{36,58} El BNP sirve para descartar el compromiso miocárdico cuando sus niveles son bajos⁶⁶ pero la elevación del BNP o del NT-pro-BNP obliga a realizar un ecocardiograma que determine si hay o no disfunción miocárdica.^{36,65}

Catéter de Swan-Ganz

Era el método tradicional de monitoreo hemodinámico en pacientes con choque séptico. Aporta información sobre las presiones venosa central, en la arteria pulmonar y de oclusión en la arteria pulmonar, la saturación venosa mixta y mide el GC.⁶⁷ Puede demostrar un GC bajo y cuantificar las presiones de llenado. Esta definición es cuestionable dado que en el choque séptico el GC está normal o elevado aun en presencia de disfunción miocárdica.³⁶ El uso de medidas de la presión de llenado para construir curvas de Starling puede ser inadecuado debido a la alteración de la distensibilidad presente en los pacientes sépticos ya que no reflejan la precarga.²⁰ Hay estudios que evidenciaron ausencia de correlación entre el índice cardiaco, la presión de oclusión pulmonar y la función sistóli-

ca evaluada por ecocardiografía.^{68,69} Las dificultades técnicas en las medidas y en su interpretación unido al hecho de tratarse de una maniobra invasiva han llevado a que se use cada vez menos.³⁶

Se le ha cuestionado la validez de comparar un grupo de valores de GC obtenido en un corto periodo y asumir que son representativas de la situación que se extiende en el tiempo.⁶⁷ Su uso es más útil para indicar el inicio de inotrópicos y monitorear el efecto del tratamiento que para el diagnóstico de la miocardiopatía asociada con sepsis. El catéter de Swan-Ganz permite obtener la SvO₂ mixta que corresponde a saturación de la vena cava superior e inferior y es un método de valoración global de la relación entre la disponibilidad y consumo de O₂ globales.⁷⁰ La SvO₂ central (SvcO₂) corresponde a la saturación venosa de la vena cava superior, es un elemento constituyente de la SvO₂, es menos invasiva dado que se obtiene a través de una vía venosa central y por lo tanto más accesible. Aunque SvO₂ y SvcO₂ son numéricamente diferentes tienen una estrecha correlación por lo que son funcionalmente equivalentes.⁷⁰ Si la SvO₂ es menos de 65 a 70% en el contexto de un gasto bajo o de FEVI disminuida, puede indicar la necesidad de inotrópicos.³⁶

Sistema PICCO

El *Pulsion Medical Systems AG* (Munich, Germany) es un sistema de monitoreo hemodinámico avanzado diseñado como una alternativa al catéter de Swan-Ganz que usa la termodilución transpulmonar para dar datos sobre el GC, el volumen diastólico final como medida de la precarga, el agua pulmonar extravascular como medida del edema pulmonar y el índice de función cardiaca (CFI) que mide la función sistólica.³⁶ El CFI se comporta como un buen estimativo de la función sistólica en pacientes con choque séptico ya que no se altera con las cargas de volumen, mejora con el uso de inotrópicos, tiene buena correlación con la FEVI medida por ecocardiografía y permite monitorear en forma segura los cambios inducidos por el tratamiento en la FEVI.⁷¹ Un CFI < 3.2 min⁻¹ predice FEVI < 35% lo que debería ser utilizado para alertar de la presencia de una FEVI baja que deberá ser corroborado por la ecocardiografía.⁷¹ Usando el principio del análisis del contorno del pulso el sistema PICCO permite el monitoreo continuo del GC y de la variación de la presión de pulso/volumen latido.³⁶

Electrocardiograma

En general presenta alteraciones inespecíficas.¹⁵

Tratamiento

Hasta que no haya mejor conocimiento de su etiopatogenia no hay un tratamiento específico para la disfunción miocárdica de la sepsis, que se basa en el control de la infección y el sostén de funciones vitales asegurando una presión de perfusión y flujo adecuados a los tejidos. El sostén hemodinámico consta en la corrección de la hipovolemia, tratar la vasodilatación con vasopresores y en pacientes que persisten con gasto bajo, inotrópicos para mejorar la contractilidad. Si bien la infusión de volumen es el tratamiento de la hipovolemia, el exceso de líquidos puede ser deletéreo.⁹

Dobutamina

El inotrópico ideal sería aquel que aumente la contractilidad miocárdica sin provocar taquicardia o arritmias, sin determinar hipotensión o alterar la microcirculación.³⁶ Dentro de las drogas inotrópicas la dobutamina continúa siendo de elección.⁷ Se trata de un β -adrenérgico, por lo tanto actúa estimulando a la adenilciclase para formar cAMP con el consiguiente aumento del Ca^{+2} intracelular. La dobutamina aumenta el índice cardiaco, el índice latido de trabajo ventricular, el trabajo del VD y el índice de disponibilidad de O_2 .¹⁰ La SSC recomienda el uso de dobutamina hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ si hay disfunción miocárdica sugeridas por la presencia de presiones de llenado elevadas y bajo GC o la persistencia de los signos de hipoperfusión a pesar de adecuada volemia y presión arterial media.⁷²

Levosimendán

Hay estudios que sugieren que el levosimendán, que aumenta la sensibilidad de la fibra miocárdica al Ca^{+2} , podría ser más efectivo que la dobutamina en la sepsis donde hay alteraciones de los receptores β -adrenérgicos. Se trata de un agente inodilatador que ejerce su efecto a través de su unión selectiva al dominio N de la troponina C sen-

sibilizando a la troponina al Ca^{+2} .^{38,73} Se disocia cuando las concentraciones de Ca^{+2} disminuyen de manera que sólo actúa en la sístole y no altera la relajación miocárdica que ocurre durante la diástole.^{9,73} También abre los canales de potasio ATPasa dependientes produciendo vasodilatación sistémica y pulmonar.^{9,38,73} Su acción no se altera por la acidosis y a diferencia de los β -adrenérgicos no aumenta el consumo de O_2 ni promueve las arritmias ventriculares.^{9,73} Tiene una vida media de 1 h y alta unión a proteínas plasmáticas (90 a 95%).⁷³ Se metaboliza en el hígado y el intestino produciendo metabolitos activos que son responsables de su efecto de tiempo prolongado.⁷³ Sus propiedades farmacológicas no están influidas por edad, sexo, o la presencia de falla renal o hepatocítica.⁷³ En la disfunción miocárdica de la sepsis su acción sobre los ventrículos es independiente de las vías adrenérgicas o de las concentraciones de Ca^{+2} intracelular.^{10,73} Si bien hay trabajos que muestran resultados positivos⁷⁴⁻⁷⁶ es un tratamiento experimental y faltan estudios prospectivos aleatorios y controlados que avalen su uso en el choque séptico.^{38,73} La SSC no se expide con respecto al levosimendán.⁷²

Azul de metileno

Es un inhibidor inespecífico de la NOS y de la guanidilciclasa. En un estudio piloto su infusión en 20 pacientes mejoró la PAM, el volumen latido y el trabajo latido de ambos ventrículos manteniendo la disponibilidad y consumo de O_2 lo que se atribuye a mejoría de la contractilidad miocárdica.⁷⁷ Asimismo, disminuyó las necesidades de inotrópicos sin evidencia de efectos secundarios, aunque no cambió la sobrevida.⁷⁷

Tratamiento cardioprotector

Dado que el estrés adrenérgico es uno de los determinantes de la disfunción miocárdica de la sepsis, el uso de β -bloqueantes podría ser beneficioso. Estudios experimentales muestran que el bloqueo de los receptores β_1 en la sepsis demostraron algunos beneficios en cuanto a mejoría de la función diastólica, la extracción y consumo de O_2 y restaurar el equilibrio simpático vagal, con reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias,^{9,48} aunque faltan estudios para poder recomendarlos.⁹

Otros tratamientos

A pesar de que el uso de anticuerpos anti TNF- α mejoró la función ventricular izquierda en el choque séptico,⁷⁸ estudios posteriores con anticuerpos monoclonales contra el TNF- α o receptores solubles de TNF- α no demostraron mejoría en la supervivencia.^{79,80} El uso de antagonistas de los receptores de la IL-1 β tampoco demostró beneficios en pacientes con sepsis severa o choque séptico.⁸¹

Dado que los TLR están involucrados en la génesis de la disfunción miocárdica de la sepsis, se está ensayando la posibilidad de modular su respuesta inapropiada en tanto que se preservan las ventajas que proveen.⁴⁰ Se utilizaron antagonistas de las vías de señalización de los TLR como el eritorán, un lipopolisacárido sintético que bloquea la unión de la endotoxina con los TLR-4.⁸² Su uso en un ensayo controlado doble ciego en fase 2 para valorar su seguridad y eficacia demostró buena tolerancia y una tendencia a disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis severa y alto riesgo de muerte.⁸² Lamentablemente en un estudio multicéntrico realizado de forma aleatoria prospectivo y doble ciego en fase 3, el uso del eritorán en pacientes con sepsis severa no demostró disminuir la mortalidad a los 28 días comparado con placebo.⁸³

176

Evolución

Se trata de una disfunción que aparece en las primeras 24 h, llega al máximo a las 48 h de iniciada la sepsis³⁸ y revierte en 7 a 10 días.^{21,26,50,84,85} En un estudio que midió la función ventricular usando el intervalo de tiempo sistólico en pacientes sépticos sin choque se encontró disfunción ventricular ya desde el ingreso.⁵⁶ En la mayoría de los pacientes las alteraciones de ambos ventrículos son simultáneas y se resuelven al mismo tiempo.²⁵ La normalización del nivel de citocinas es paralelo a la mejoría de las alteraciones ecocardiográficas.²⁹

Pronóstico

Hay estudios, sobre todo los iniciales, que sugieren que la presencia de disfunción transitoria con FEVI disminuida y dilatación se asocia-

ba con mejor pronóstico.^{21,84,86} En otros, la FEVI disminuida no tuvo significado pronóstico.¹ Esta discrepancia se puede explicar porque la FEVI está influenciada no sólo por la contractilidad sino por la pre y poscarga y, por ende, no es capaz de representar el complejo perfil hemodinámico.³⁸ Los pacientes que presentaron dilatación ventricular tuvieron mejor pronóstico.^{1,45,86} Otros estudios ecográficos no han encontrado dilatación.^{22,69} Estos resultados contradictorios pueden explicarse por diferencias en la reanimación con líquidos que cuando es excesiva puede contribuir a la dilatación ventricular.⁸⁵ Por otro lado, la ausencia de seguimiento de las dimensiones cardiacas en función del tiempo impide realizar conclusiones sobre el volumen sin tener un valor de referencia.^{5,85} El tipo de estudio utilizado también puede influir en los resultados ya que la ecocardiografía es muy operador-dependiente y en los pacientes ventilados las imágenes obtenidas con ecocardiografía transtorácica pueden ser malas, dificultando una correcta valoración de las dimensiones.⁵

Finalmente, un estudio con ecocardiografía seriada demostró que la dilatación ventricular sólo está presente si hay disfunción sistólica definida como FEVI reducida, volumen latido descendido o ambos, y que las alteraciones de la relajación del VI no se acompaña de dilatación ventricular.⁸⁵ De hecho otro trabajo demostró que los pacientes con dilatación tenían mejor pronóstico que aquellos donde no había dilatación y/o con disfunción diastólica.⁴⁵ No aparece en los pacientes que fallecen por lo que se considera una medida compensadora del VI a la depresión miocárdica a fin de mantener el GC por el mecanismo de Frank-Starling.^{2,3,16,18,85} y que la ausencia de dilatación se deba a la presencia de disfunción sistólica.⁴⁷

Del punto de vista ecocardiográfico la presencia de disfunción diastólica del VI es un predictor independiente de mortalidad.^{28,58,87} La disfunción diastólica fue mejor predictor de mortalidad que los biomarcadores como troponinas o BNP.^{28,58} La presencia de disfunción diastólica se correlaciona con la presencia de troponinas y BNP elevados, además de elevación de citocinas como TNF- α , IL-8 e IL-10.^{28,29}

La disfunción sistólica o diastólica del VD se ha asociado con aumento de la mortalidad.^{45,58-60}

En un estudio mediante ecocardiografía se encontró asociación de la disfunción endotelial y la disfunción miocárdica.⁴⁵

En población general de pacientes críticos con troponinas elevadas presentan mayor mortalidad, independientemente de la causa de su elevación.²³ En pacientes sépticos las troponinas elevadas se asocian con niveles más elevados de citocinas,²⁹ mayor severidad de

la sepsis evidenciado por marcadores de severidad más elevados,⁶³ mayor requerimiento de drogas vasoactivas,^{88,89} menor índice de trabajo latido,⁸⁸ mayor disfunción sistólica valorada por ecocardiografía,^{63,89} elevación de los ácidos grasos libres,⁵³ reducción del índice de variabilidad cardiaca,⁵³ más tiempo de estadía en cuidados intensivos⁸⁹ y mayor mortalidad.^{29,35,63,88,89}

El péptido natriurético elevado en la sepsis se correlaciona con el grado de disfunción miocárdica,^{90,91} peor pronóstico y su elevación persistente aumenta significativamente el riesgo de muerte.^{17,26,66,90-93} Un metaanálisis sobre 12 estudios con un total de 1 865 pacientes sugiere que el BNP o el pro-BNP elevados pueden ser buenos predictores de mortalidad en los pacientes sépticos pero se necesitan más y mejores estudios para determinar la estandarización, el punto de corte óptimo y el valor pronóstico del BNP en relación con otros biomarcadores.⁶⁵

Referencias

1. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):620–8.
2. Wong J, Kumar A. Myocardial depression in sepsis and septic shock. En: Ortiz-Ruiz G, Perafán MA, Faist E, Dueñas-Castells C (ed). *Sepsis*. 2nd ed. New York: Springer; 2006: p 55–91.
3. Flynn A, Mani BC, Mather PJ. Sepsis induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev.* DOI 10.1007/s10741-010-9176-4
4. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6:500–8.
5. Maeder MT, Hunziker P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: from bedside to bench. *J Organ Dysfunction.* 2009;5:79–90.
6. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care.* 2002;8:376–88.
7. Andresen M, Regueira T. Disfunción miocárdica en la sepsis. *Rev Med Chile.* 2010;138: 888–96.
8. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:1599–608.
9. Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: From basic mechanisms to clinical management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11:187–95
10. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailén M, Gil-Cebrían J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews.* 2011;7:163–83.

11. Phillips DP, Kaynar AM. Septic cardiomyopathy. *International Anesthesiol Clin.* 2012;5:187–201.
12. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:392–7.
13. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care.* 2011;1:1–7.
14. Fernandes Jr CJ, Cesar de Assuncao MS. *Crit Care Res Pract.* 2012; Article ID 896430, 9 pages doi:10.1155/2012/896430
15. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, et al. Septic cardiomyopathy – A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(3):226–36.
16. Gibot S, Levy B, Nevière R, et al. Dysfonctionnement myocardique et choc septique. *Med Sci (Paris).* 2004;20:1115–8.
17. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:660–5.
18. Arias-Mendoza A, Altamirano-Castillo A, Álvarez-San Gabriel AB, et al. Respuesta miocárdica a la sepsis. En: Carrillo-Esper R (ed). *Sepsis.* México: Editorial Alfil; 2009: p. 127–50.
19. Favory R, Nevière R. Bench to bedside review: Significance and interpretation of elevated troponins in septic patients. *Critical Care.* 2006;10:224 (doi:10.1186/cc4991)
20. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock.* 2008;30(suppl 1):14–17.
21. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100:483–90.
22. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1701–6.
23. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006;129:1349–66.
24. Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1999;25: 1165–8.
25. Parker MM, Mccarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* 1990;97:126–31.
26. Post F, Weillermann LS, Messow CM, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2008;36:3030–7.
27. Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997;23:553–60.
28. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 2012;33(7):895–03.

29. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(3):766–74.
30. Kimchi A, Ellrodt GA, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:945–51.
31. Balijs TM, Lowry SF. Lypopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:248–53.
32. Celles M, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: Going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013;80:70–86.
33. Batista-Logaridos C, Garcia-Soriano F, Szabo C. Pathomechanisms of myocardial dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immun Disorders Drug Targets*. 2010;10:274–84.
34. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Sarma JV, Ward PA. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med*. 2008;14:327–36.
35. Merx M, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation*. 2007;116:793–802.
36. Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. *Sem Resp Crit Care Med*. 2011;32(2):206–14.
37. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest*. 1985;76:1539–53.
38. Hunter JD, M Doddi. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010;104:3–11.
39. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2010;2(3): e2010024, DOI 10.4084/MJHID.2010.024
40. Vallejo JG. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:1–10.
41. Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Roll of Toll-like receptors in the development of sepsis. *Shock*. 2008;29(3):315–21.
42. Takahashi T. Toll-like receptors and myocardial contractile dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2008;78:3–4.
43. Kaczorowski DJ, Nakao A, Mc Curry KR, et al. Toll-like receptors and myocardial ischemia/reperfusion, inflammation and injury. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5:196–202.
44. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock*. 2007;28(3):265–9.
45. Furian T, Aguiar C, Prado K, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality [published online ahead of print August 18, 2011]. *J Crit Care*. PMID: 21855287
46. Smeding L, Plötz FB, Groeneveld AB J, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock. *Shock*. 2012;37(5):449–56.

47. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(3):526–35.
48. De Montmollin E , Aboab J, Mansart At, et al. Bench to bedside review: β adrenergic modulation in sepsis. *Critical Care.* 2009;13:230 (doi:10.1186/cc8026).
49. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009;24:293–316.
50. Cariou A, Pinsky M, Monchi M, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:917–22.
51. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment and metabolic downregulation in sepsis. *Shock.* 2007;28(1):24–8.
52. Rossi MA, Celes MRN, Prado CN, et al. Myocardial structural changes in long term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock.* 2007;27:10–8.
53. Nogueira AC, Kawabata V, Biselli P, at al. Changes in plasma free fatty acid levels in septic patients are associated with cardiac damage and reduction in heart variability. *Shock.* 2008;29(3):342–8.
54. Griffee MJ, Merkel MJ, Wei KS. The role of echocardiography in hemodynamic assesment of septic shock. *Crit Care Clin.* 2010;26:365–82.
55. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest.* 1988;93:903–10.
56. Artucio H, Digenio A, Pereyra M. Left ventricular function during sepsis. *Crit Care Med.* 1989;17:323–7.
57. Napoli AM, Corl K, Gardiner F, et al. Prognostic value of non invasive measures of contractility in emergency department patients with severe sepsis undergoing early goal directed therapy. *J Crit Care.* 2011;26:47–53.
58. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care.* 2010;14:R44.
59. Chan CM, Klinger JR. The right ventricle in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):661–76, ix.
60. Dhainaut JF, Lanore JJ, De Gournay JM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1988;14:488–91.
61. Hoffman MJ, Greenfield JC, Sugerman HJ, et al. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg.* 1983;198:307–19.
62. Torres RYI, Gutiérrez BJK, Castillejos ZCF, et al. Índice de funcionamiento miocárdico global con ecocardiografía doppler en pacientes con sepsis. *Rev Mex Cardiol.* 2005;16(2):60–4.
63. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46:650–7.

64. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:965–9.
65. Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(3):R74.
66. Tung RH, García C, Morss AM, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1643–7.
67. Shephard JN, Brecker SJ, Evans TW. Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Med.* 1994;20:513–21.
68. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med.* 1994;20:550–4.
69. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology.* 2001;94:400–6.
70. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensive.* 2008;32:134–42.
71. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2913–8.
72. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
73. Bollen-Pinto B, Rehberg S, Ertmer C, et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anesthesiol.* 2008;21:168–77.
74. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31:638–44.
75. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34:2287–93.
76. Rezende E, Assuncao M, Le~ao G, et al. Is it possible to use levosimendan to treat cardiovascular dysfunction in septic patients? *Crit Care.* 2003;7(suppl 3): p 37.
77. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860–7.
78. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, et al. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest.* 1992;101:810–5.
79. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The soluble TNF receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1697–1702.

80. Abraham E, Glauser MP, Butler T, et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. *JAMA*. 1997;277:1531–8.
81. Opal SM, Fisher CJ Jr., Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med*. 1997;25:1115–24.
82. Tidswell M, Tillis W, Larosa SP, et al. Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38:72–83.
83. Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran an antagonist of MD2-TLR-4, on mortality in patients with severe sepsis. The ACCESS Randomized Trial. *JAMA*. 2013;309(11):1154–62.
84. Améstar F, Mesalles E, López Ayerbe J, et al. Depresión miocárdica moderada-grave en el shock séptico: estudio piloto. *Med Intensiva*. 2012;36(6):445–53.
85. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. 2009;37(2):441–7.
86. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116:1354–9.
87. Munt B, Jue J, Gin K, et al. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med*. 1998;26:1829
88. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1775–80.
89. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol*. 2004;95:13–7.
90. Rivers EP, Mccord J, Otero R, et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med*. 2007;22:363–73.
91. Turner KL, Moore LT, Todd SR, et al. Identification of cardiac dysfunction in sepsis with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):139–46.
92. Kandil E, Burack J, Sawas A, et al. B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock. *Arch Surg*. 2008;143:242–6.
93. Hoffman U, Brueckman M, Bertsch T, et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin Lab*. 2005;51(7-8): 373–9.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL SÍNDROME DE DOM POR SEPSIS

*Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Jesús Carlos Briones Garduño*

9

Antecedentes

185

Las primeras descripciones de la insuficiencia renal aguda en el siglo xx fueron durante el terremoto de Messina, Italia, en 1908 y la falla renal causada por necrosis tubular aguda en los pacientes con síndrome de machacamiento por los derrumbes de los edificios con las bombas lanzadas por los alemanes en Londres y otras ciudades de Inglaterra en 1941 durante la Segunda Guerra Mundial.¹

La insuficiencia renal aguda (IRA) fue y continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las UCI y servicios de nefrología en nuestro país, pues afecta de 1 a 25% de los pacientes de estos servicios.¹ Esto motivó al doctor Aristondo² a realizar un estudio basado en 15 trabajos publicados entre 1965 y 1980, en él se dieron a la tarea de analizar la etiología y mortalidad de la IRA en México. Dicho trabajo, publicado en 1981, reportó como principales causas de IRA a la sepsis y al choque. La mortalidad fue de 16 a 18.7% cuando la IRA se trató como falla única, sin embargo en pacientes con síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM), ésta se elevó hasta 46.7%.

Entre 1985 y 2006 se publicaron 18 trabajos sobre IRA en México, de los cuales sólo dos reportaron mortalidad. Piñón *et al.*³ durante 2004 informaron una mortalidad de 52%, sin embargo, es importante enfatizar que no menciona si la mortalidad corresponde a IRA como falla única o a la complicada con falla orgánica múltiple. Manzo en un estudio de 1989 reportó una mortalidad de 22.7% en pacientes con rhabdomiólisis secundaria a oclusión arterial infrarrenal revascularizados.⁴

En el 2009 Carrillo y Castro utilizando la escala de RIFLE fundamentan el impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la

lesión renal,⁵ sin embargo, podemos concluir que esto no indica que los pacientes tuvieran insuficiencia renal aguda porque lesión no es sinónimo de IRA sino que es un diagnóstico histológico, que se efectúa con biopsias renales en pacientes que se sospecha tienen IRA. Chávez y Sánchez en el 2010 con esta misma clasificación diagnosticaron 4 888 pacientes con IRA, sin embargo, hay divergencia en sus resultados porque 602 tuvieron riesgo y 768 tuvieron lesión y sólo confirman que 3 518 tenían insuficiencia renal aguda.⁶

Por lo anterior se debe entender que riesgo, daño y lesión no son sinónimos de IRA porque esto puede provocar diagnósticos falsos positivos o negativos y retardo en el tratamiento de este síndrome con la terapia sustitutiva renal.

Definición

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que se presenta por múltiples causas que provocan una lesión, se caracteriza por disminución abrupta (horas a días) de la filtración glomerular, que resulta de la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración en la función renal ocurre con lesión renal en los túbulos, vasos, intersticio y glomérulos y excepcionalmente sin lesión demostrable o puede ser producto de la agudización en un paciente con enfermedad renal previa. La manifestación clínica primaria de IRA es la de la causa desencadenante y después por la acumulación de productos nitrogenados, principalmente urea y creatinina. Además se caracteriza por alteraciones del flujo urinario que cuando es menor a 400 mL en 24 h se le denomina IRA clásica, oligúrica o anúrica, cuando es mayor a 400 mL en 24 h se le llama no oligúrica, no clásica o de gasto alto y los volúmenes pueden ser hasta de más de 2 000 mL en 24 h. Los pacientes con IRA no oligúrica tienen mejor pronóstico que aquellos con IRA oligúrica, la relación en las UCI es de 1:1.^{7,8} La mortalidad del síndrome de IRA como consecuencia única con las terapéuticas dialíticas actuales debería de ser de 0% y ésta aumenta a medida que acompaña a la falla de otros órganos vitales desarrollando lo que se conoce como síndrome de falla orgánica múltiple, cuando éstas son más de 4.3 insuficiencias la mortalidad es de 100%.^{9,10}

Conceptos fisiopatológicos que explican la clasificación de IRA

No nos referiremos a la fisiopatología de la sepsis ni en sus aspectos genéticos, hemodinámicos a sus marcadores, ni al estrés oxidativo ya que estos son ampliamente descritos en capítulos de esta obra.

La IRA se clasifica por la causa que la desencadena en tres tipos: prerrenal, renal y posrenal, sin importar el volumen urinario ni el aumento de los productos azoados porque puede existir, como ya se mencionó, IRA de gasto alto; las manifestaciones de la insuficiencia del riñón, es decir los signos y síntomas de la uremia y del desequilibrio hidroelectrolítico, se presentan entre las 48 y 72 h ya que las primeras manifestaciones son de la causa y la lesión que en este caso es la de la sepsis.¹¹ La disminución del gasto cardiaco (DGC) y la hipovolemia (HV) provoca baja del flujo sanguíneo renal y como consecuencia de la filtración glomerular que se refleja con volúmenes urinarios menores sin que necesariamente esto indique que el paciente tenga IRA, sino que tiene la llamada disfunción renal, insuficiencia prerrenal o insuficiencia renal fisiológica. Se desconoce porqué en algunos pacientes la IRA se puede presentar en minutos u horas posterior al riesgo o la lesión y en otros casos tarda horas o días y en ocasiones no se desarrolla la IRA. Para algunos autores se considera que la capacidad de la autorregulación renal es diferente para cada individuo, que depende del estado de salud del mismo y de que no exista otro factor causal como hipertensión, diabetes mellitus, cáncer y otros.¹²

La HV y la DGC generan una caída en la presión arterial media (PAM), la cual es detectada por barorreceptores cardiacos y carotídeos cuya activación genera una serie de respuestas neuronales y humorales que se caracterizan por la estimulación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y liberación de la hormona antidiurética. La adrenalina, la noradrenalina, la angiotensina II y la hormona antidiurética estimulan la vasoconstricción de lechos vasculares no esenciales como la circulación esplácnica y musculocutánea en su intento por mantener la presión sanguínea y preservar la perfusión cardiaca y cerebral.¹³ También disminuyen la pérdida de sodio y agua mediante la inhibición de las glándulas sudoríparas; como consecuencia de la hipoperfusión disminuye la renal, sin embargo, la perfusión glomerular, la presión de ultrafiltrado y la tasa de filtración se preservan debido a la presencia de receptores en

las arteriolas aferentes que se activan en respuesta a la reducción de la presión intraglomerular. Esta respuesta se caracteriza por vasodilatación de la arteriola aferente debido a un reflejo miogénico local.¹⁴

Otro mecanismo que genera dilatación de la arteria aferente es la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, principalmente la prostaglandina E2 y la prostaciclina. La dilatación máxima de la arteriola aferente se da con una PAM de 80 mm Hg, por lo tanto cifras menores a dicho valor se asocian con disminución crítica de la presión de ultrafiltrado glomerular y de la tasa de filtrado glomerular. La angiotensina II induce la constricción de la arteriola eferente. La suma de estos mecanismos compensadores ayuda a mantener la presión intraglomerular, sin embargo en la hipoperfusión severa estos mecanismos se ven superados y se presenta la IRA por lesión renal que puede ser a nivel tubular, intersticial, vascular o glomerular¹⁵ (Figuras 9.1 y 9.2).

Cerca de 5% de los casos de IRA son posrenales. Durante las primeras horas de la obstrucción la filtración glomerular continúa normalmente y a medida que pasan los días esto causa aumento de la presión intraluminal en la vejiga, en los uréteres, en la pelvícula renal, cálices y túbulos lo que provoca dilatación de todas estas

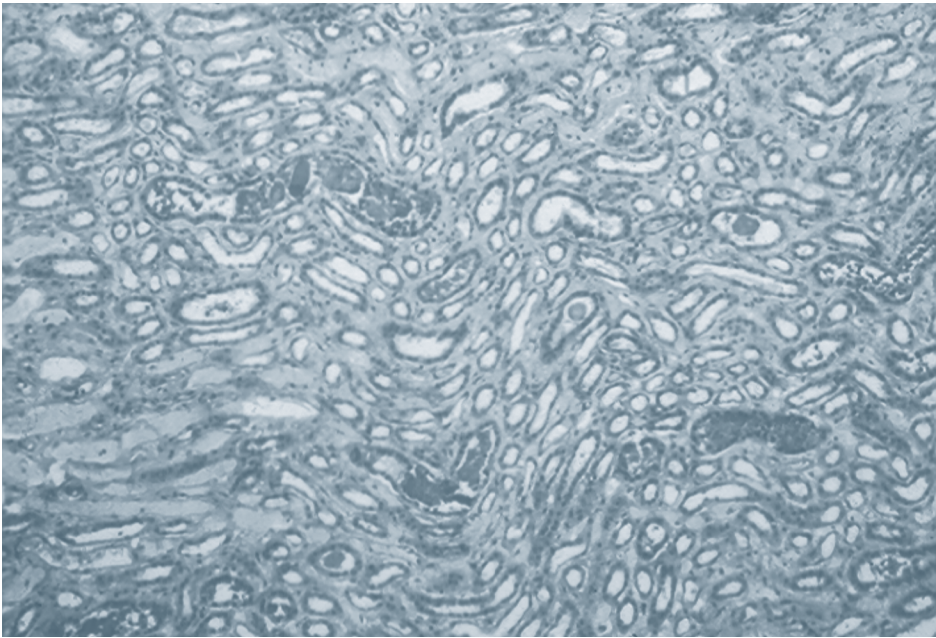


Figura 9.1. Fotomicrografía de lesiones tubular e intersticial.

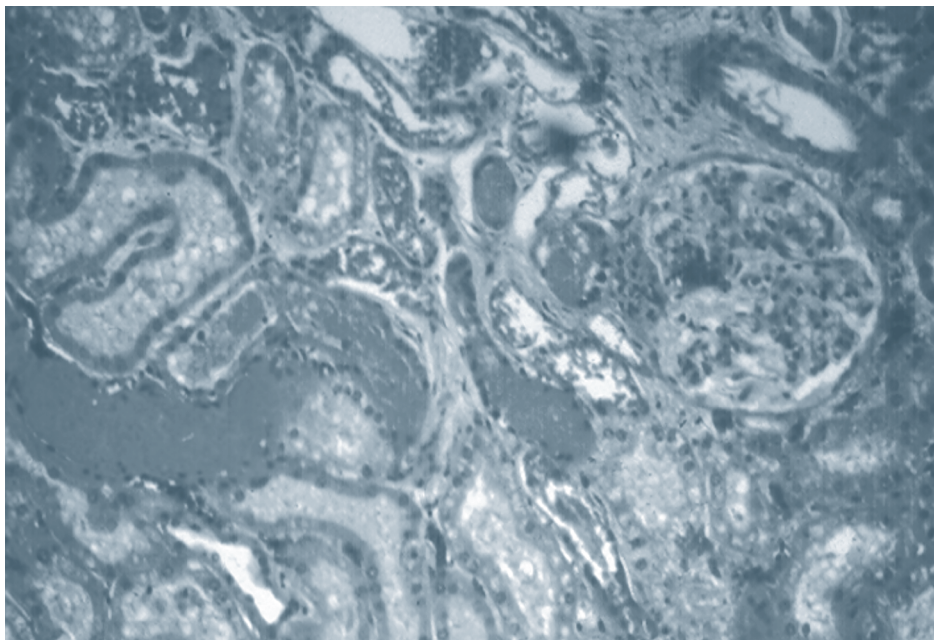


Figura 9.2. Fotomicrografía que muestra lesiones glomerular y vascular.

estructuras con aumento de presiones intratubulares por arriba de 25 a 30 torr, lo que desencadena disminución de la presión efectiva de filtración glomerular y que además se detecta desde la primera hora u horas del riesgo o lesión con anuria y dolor intenso en la región lumbar, lo que permite al clínico sospechar este diagnóstico y corroborarlo con ultrasonido de riñones y vías urinarias o pielografía ascendente. La resolución se hace por medio de un catéter que se introduce por vía transcutánea a la pelvícula renal utilizando el ultrasonido o por medio de cirugía para quitar la causa obstructiva con lo que se recupera rápidamente la función renal.¹⁵

La sepsis en el riñón produce hipotensión sistémica que provoca isquemia renal y vasoconstricción debido a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que provoca un descenso en el flujo sanguíneo renal. En la microcirculación renal hay infiltración de células de la respuesta inflamatoria que causan daño por liberación de radicales de oxígeno, proteasas y alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis que produce trombosis en ella y además por el uso de múltiples medicamentos que se utilizan en la reanimación del paciente séptico o por daño directo de estas sustancias en las células tubulares renales (Figura 9.3).¹⁶

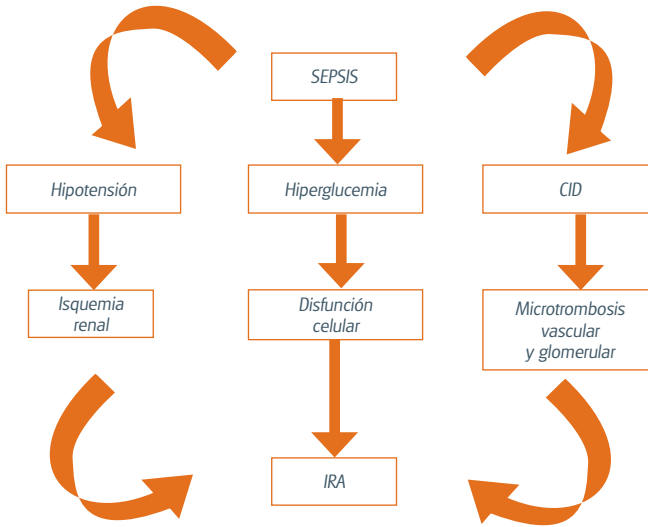


Figura 9.3. Factores que intervienen en la insuficiencia renal aguda (IRA) por sepsis.

Entre las sustancias más estudiadas que desencadenan la respuesta inflamatoria del huésped en la sepsis están los productos bioquímicos de bacterias gramnegativas como los lipopolisacáridos (LPS) y los productos de bacterias grampositivas como los peptidoglicanos, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas y endotoxinas.

La respuesta del huésped ante estos productos incluye la activación de la cascada de la coagulación, así como de los sistemas fibrinolítico y del complemento. También se liberan citocinas, el factor activador de plaquetas (PAF), metabolitos del ácido araquidónico, compuestos derivados del óxido nítrico y radicales de oxígeno.¹⁷

Los eventos moleculares involucrados en esta reacción comienzan con la unión del LPS a una proteína específica (LBP). El complejo LPS-LBP interactúa con el receptor transmembrana CD14 presente en células polimorfonucleares, macrófagos y células mesangiales. Esta interacción provoca la fosforilación de un complejo formado por el factor nuclear kappa beta ($\text{NF}\kappa\beta$) y su inhibidor (I-NF), lo que provoca la liberación del $\text{NF}\kappa\beta$ que resulta en su translocación al núcleo, donde se une a secuencias específicas de regiones promotoras de genes blanco. Estos genes son responsables de la transcripción de varias citocinas y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), el factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, prostaglandinas, interferón gamma ($\text{INF-}\gamma$), interleucinas (IL) como IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 (Figura 9.4).¹⁸

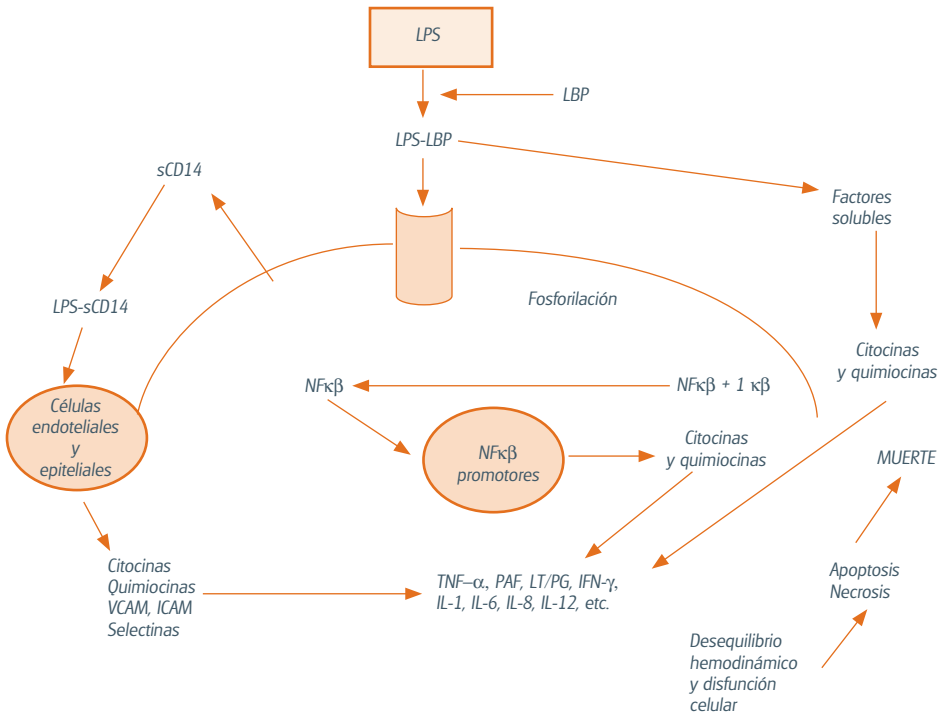


Figura 9.4. Sustancias de la respuesta inflamatoria que intervienen en la fisiopatología de IRA.

Las causas o riesgos que provocan daño con lesión en las estructuras renales generalmente se deben a isquemia o a nefrotoxicidad, ambos mecanismos culminan en la necrosis tubular aguda (NTA), la cual es una entidad anatomoclínica que se caracteriza morfológicamente por destrucción de las células del epitelio tubular y clínicamente por la pérdida de la función renal. La NTA originada por isquemia o por nefrotoxicidad comparte fenómenos fisiopatológicos esenciales como la lesión tubular, así como trastornos graves y duraderos del riego sanguíneo. La IRA por isquemia se caracteriza por necrosis y apoptosis focales del epitelio tubular en varios puntos a lo largo de la nefrona con extensas zonas entre ellas que conservan la normalidad, se acompañan a menudo de ruptura de la membrana basal (tubulorrexis) y oclusión por cilindros de las luces de los túbulos. Se presenta cuando la hipoperfusión induce lesión isquémica a las células del parénquima renal, principalmente al epitelio tubular, endotelio vascular y glomerular que hemos llamado teoría neoclásica de la fisiopatología de la IRA, al observar la Figura 9.5 se puede comparar lo referido en párrafos anteriores.¹⁸

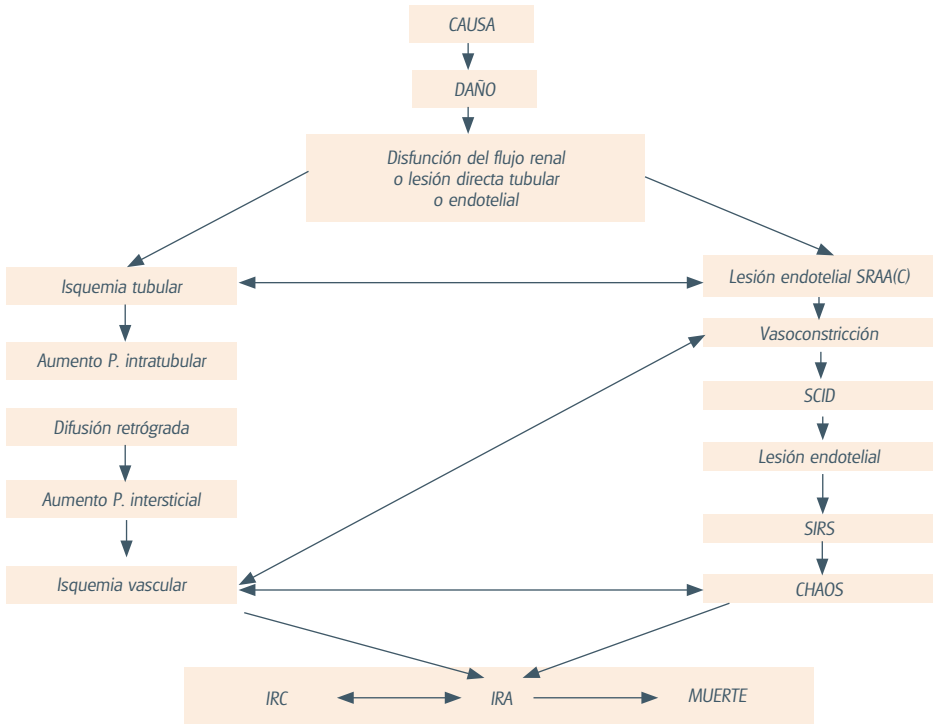


Figura 9.5. Comparación de nomenclatura entre ataque cardíaco y ataque renal.

Clasificaciones erróneas para el diagnóstico de IRA y su tratamiento

El diagnóstico de IRA se ha tratado de efectuar con las clasificaciones de RIFLE, AKIN y CINETICA, las cuales se basan en la retención azoada y los volúmenes urinarios, lo que puede dar falsos positivos o falsos negativos y retarda el tratamiento de la IRA, ya que no se toma en cuenta que la HV y la DGC así como otras causas que producen lesión renal disminuyen los volúmenes urinarios y discreta retención azoada sin modificar la filtración glomerular ni los mecanismos de concentración y reabsorción tubular; lo único que provoca es una disfunción renal o la llamada insuficiencia renal funcional o prerrenal por mecanismos compensatorios,¹ lo que permitió al autor realizar algunas modificaciones a estas clasificaciones para evitar lo antes referido (Cuadros 9.1 a 9.3).¹⁹⁻²²

Cuadro 9.1. Clasificación de RIFLE.*

DIÁLISIS TEMPORANEA	R Riesgo	Ficticio: < volumen urinario 0.5 mL/kg/h por 6 h > Creatina sérica x 1.5 < Filtración glomerular 25% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	I Daño (Injury)	Ficticio: < volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por 12 h > Creatina sérica x 2 < Filtración glomerular 50% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	F Insuficiencia (Failure)	Ficticio: < volumen urinario < 0.3 mL/kg/h por 12 h o más Verdadero: (?) > creatina sérica x 3 < Filtración glomerular 75% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	L Lesión	Ficticio: si no hay biopsia renal no se puede determinar la lesión Verdadero: biopsia renal para determinar el tipo de lesión cuando hay oliguria o anuria por más de 4 semanas
DIÁLISIS CRÓNICA TRASPLANTE	E Final de la función (End)	Enfermedad renal previa: filtración glomerular disminuida previa con manifestaciones de uremia posterior a riesgo, daño o falla con más de tres meses de duración. Gabinete (US, gammagrama renal), riñones disminuidos de tamaño y biopsia renal demostrando daño glomerular

* Modificada por Díaz de León.

193

Cuadro 9.2. Clasificación de Akin.*

Estadio	Creatinina (mg/dL)	Diuresis ml/kg/h	Comentario
I	Cr x 1.5 o Cr ≥ 0.3	< 0.5 durante 6 h	Disfunción renal
II	Cr x 2	< 0.5 durante 12 h	Disfunción renal
III	Cr x 3 o bien Cr ≥ 4 con aumento ≥ 0.5 o pacientes con TRS	< 0.3 mL durante 24 h Anuria por 12 h	Probable insuficiencia

* Modificada por Díaz de León.

Cuadro 9.3. Clasificación de CINETICA.*

Estadio	> Cr en 24 h	> Cr en 48 h	Comentario
I	0.3 mg/dL	0.5 mg/dL	Disfunción renal
II	0.5 mg/dL	1 mg/dL	Disfunción renal
III	1 mg/dL	1.5 mg/dL	Disfunción renal a descartar insuficiencia

* Modificada por Díaz de León.

Diagnóstico de IRA aceptado en nuestro país

El diagnóstico se realiza con base en cuatro puntos:^{23,24}

1. *Causa o riesgo que provoca un daño*
2. *Alteraciones del flujo urinario en disminución o en aumento ya que se debe recordar que puede existir IRA de gasto alto*
3. *Alteraciones de las pruebas funcionales renales o determinación de marcadores (Cuadro 9.4)*
4. *Biopsia renal percutánea cuya indicación médica se debe efectuar cuando exista oliguria o anuria de más de cuatro semanas o en trabajos de investigación aprobados por los comités de ética y de investigación del hospital donde se encuentre la UCI²⁵*

194

Cuadro 9.4. Pruebas de función renal y marcadores para diagnóstico de IRA.

Fórmulas y marcador	Normal	Anormal
$DCr = \frac{UCr \text{ mg/dL} \times V \text{ mL/min}}{PCr \text{ mg/dL}}$	120 a 140 mL/min	< 15 mL/min
$DmOsm = \frac{UmOsm \times V \text{ mL/min}}{PmOsm}$	2 a 3 mL/min	1.5 mL/min
$D \text{ agua} = V \text{ mL/min} - DmOsm$	-1.5 a 0.5 mL/min	> 0 mL/min
$U/P \text{ mOsm} = \frac{\text{Osmolaridad urinaria}}{\text{Osmolaridad plasmática}}$	1 a 1.8	< 1
$FeNa = \frac{UNa \text{ mg/dL} \times V \text{ mL/min} \times 100}{PNa \text{ mg/dL} \times DCr}$	0.3 a 1%	> 2%
$FeK = \frac{\text{mg/dL} \times V \text{ mL/min} \times 100}{PK \text{ mg/dL} \times DCr}$	< 50%	> 60%
$IFR = \frac{U/PNa \times 100}{U/PCr}$	1%	> 1%
$\beta 2$ - Microglobulina	0.8 a 2.1 mg/L	> 7.4 mg/L

Tratamiento de la insuficiencia renal aguda

Los criterios para iniciar terapia sustitutiva ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) son los siguientes:^{26,27}

- *Oliguria o anuria < 200 mL en 12 h*
- *Acidosis metabólica grave, con pH < 7.1*
- *Hiperazoemia grave, con BUN ≥ 80 mg/dL*
- *Hiperpotasiemia ≥ 6.5 mEq/L*
- *Signos clínicos de toxicidad urémica*
- *Hiponatremia o hipernatremia grave, con Na menor de 115 o mayor de 160 mEq/L*
- *Hipertermia*
- *Anasarca o sobrecarga de líquidos importante*
- *Insuficiencia orgánica múltiple que incluye la renal*

195

Esta clasificación establece que si se cumple un criterio se debe de plantear la terapia de reemplazo renal (TRR), si existen dos es obligatoria y si hay más de tres la TRR es de urgencia.^{28,29}

Como se infiere, estas indicaciones retardan el tratamiento de la IRA y como generalmente esta es la insuficiencia que aparece en cuarto o quinto lugar del síndrome de DOM, es la que desencadena la muerte en el paciente con sepsis, por lo tanto la TRR debe ser temprana.^{30,31}

El tratamiento ideal es el dialítico. El tratamiento médico en la actualidad no tiene ninguna aplicación en los países con capacidad científica adecuada pero se sigue utilizando en los países de bajos ingresos que no cuentan con el personal capacitado y con los equipos de diálisis actuales.³²

Un buen nefrólogo o intensivista que maneje todas las modalidades de diálisis y conozca el momento idóneo de su aplicación, los riesgos de cada una de ellas y los beneficios de cada procedimiento según la patología desencadenante de la IRA, obtendrá mayores beneficios al disminuir la morbilidad y mortalidad de este síndrome; esto se logra al efectuar un diagnóstico temprano que se basa en una depuración de creatinina endógena con orina de 1, 2, 3, 6 y hasta 24 h menor de 15 mL/min, U/P mOsm menor de 1 y β_2 -microglobulina mayor de 7.4 mg/L sin importar los volúmenes urinarios del paciente ni la retención azoada. Si existe inestabilidad hemodinámica del paciente, la debe mantener con sustancias vasoactivas, volumen, inotrópicos y monitoreo no invasivo por medio de bioimpedancia, lo cual mide todos los parámetros que permiten una homeostasis adecuada para lograr una terapia exitosa.³³⁻³⁵

Ataque renal, nuevo concepto de lesión renal en sepsis

El término “ataque” se refiere al acontecimiento repentino de algún mal o enfermedad, denota un contexto de urgencia con repercusiones importantes a corto, mediano y largo plazos. Su descripción inicial permite denotar un contexto, donde su empleo contribuirá al progreso en su manejo enfocando la atención principal en el reconocimiento del problema base, el desarrollo de una intervención adecuada y oportuna por parte del médico, así como en el establecimiento de un mayor número de protocolos de investigación.³⁶

El término “lesión renal aguda” en muchas ocasiones es subestimado y en otras, no del todo entendido por parte de médicos e investigadores,³⁷ por consiguiente es escasamente entendido por la población general. Quizás esta falta de comprensión y de enfoque ha contribuido a una limitada mejoría en su diagnóstico y tratamiento a lo largo de muchos años. El empleo de otros términos como “enfermedad renal aguda”, “falla renal aguda”, “necrosis tubular aguda”, o “insuficiencia renal aguda” presentan características y deficiencias similares. Sin embargo, el efecto final se caracterizará por un daño estructural y/o funcional agudo.

Diversas comparaciones se han realizado con el término “ataque cardíaco”,³⁸ caracterizándose como fenómenos de alta incidencia en la población general y de alto impacto en desenlaces tales como morbilidad, mortalidad y el costo de la atención médica.³⁶ Ejemplo de ellos es que la propia lesión renal aguda (LRA) es muy común y su incidencia —aproximada de 2.1 por cada 1 000 habitantes de población general— es similar a la del síndrome coronario agudo (Sica). La mortalidad asociada con la presencia de LRA ha mostrado cifras variables, oscilando desde 28 hasta 82%, acorde con diferentes series.³⁹ A su vez, es de reconocer que su asociación con mortalidad continúa siendo elevada a pesar del uso y el desarrollo de nuevos modelos de terapias sustitutivas como la diálisis y la hemodiafiltración; sin embargo, y a diferencia del infarto agudo de miocardio, la presencia de lesión renal aguda suele ocurrir en un número importante de contextos, como la sepsis o el estado de choque, entre otras. Destaca, que es bien reconocido que la presencia de LRA se asocia con un aumento considerable en la mortalidad de este grupo de pacientes, y su impacto se suma como factor de riesgo independiente al riesgo de muerte atribuido por la enfermedad subyacente. Cabe

resaltar que los criterios diagnósticos y de estratificación empleados para LRA en los últimos años utilizan la variabilidad en marcadores séricos (creatinina) o del gasto urinario en relación con el tiempo. Las variaciones y cambios en su denominación se ejemplifican en lo descrito en los diferentes consensos realizados, como el RIFLE y el AKIN. Con ello, posiblemente, los resultados de trabajos de investigación básica, clínica o epidemiológica pudiesen encontrarse limitados, y con ello, subestimar la magnitud real e importancia de dicha entidad clínica.

El desarrollo de nuevos marcadores bioquímicos⁴⁰ implicados en el diagnóstico del “ataque renal” permite entablar nuevas descripciones respecto de su utilidad clínica. Se ha propuesto la agrupación de la enfermedad en dos diferentes subgrupos, la lesión renal aguda subclínica¹⁵ (o sin aumento de la creatinina) y lesión renal aguda con aumento de la creatinina o con cambios en el gasto urinario. Su analogía respectiva con el llamado “ataque cardiaco” se realizó con la terminología y el contexto de la descripción utilizada para los síndromes coronarios agudos; en este caso, Sica sin elevación del segmento ST (sEST) y Sica con elevación del segmento ST (cEST), respectivamente (Cuadro 9.5).

En este contexto, se optó por incluir el uso del término “angina”³⁹ a esta nueva denominación como un conjunto de síntomas con valor preprueba alto que permitiera incrementar de manera importante la necesidad de ampliar el estudio de la condición clínica del enfermo. A diferencia de la cardiopatía isquémica, el ataque renal suele ser silencioso y no existen signos o síntomas que permitan guiar la evaluación de pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el identificar perfiles clínicos que incluyan una evaluación del riesgo basal (edad avanzada, enfermedad renal crónica, otros) y del riesgo adquirido (uso de medio de contraste, sepsis, etc.) permitirá trazar algunas estrategias preventivas en grupos específicos de pacientes. Por ende, el hecho de introducir

Cuadro 9.5. Comparación de nomenclatura entre ataque cardiaco y ataque renal.

Corazón	Riñón
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST	Lesión renal aguda con aumento de creatinina: - Elevación de biomarcadores para LRA - Cambio en la creatinina sérica o en la diuresis
Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST	Lesión renal aguda sin incremento de creatinina: - Elevación de biomarcadores para LRA.
Angina inestable	Angina renal

el concepto de “angina renal” permite proporcionar una plataforma donde se incluyan cambios sutiles en la función renal en pacientes considerados previamente como de alto riesgo, e implementar acciones terapéuticas que permitan obtener mejores resultados clínicos en los pacientes con lesión renal aguda.³⁶

El desarrollo de nuevos biomarcadores, como la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (IGFBP-7) y el inhibidor del tejido de metaloproteinasa-2 (TIMP-2), se han encontrado elevados en pacientes con alto riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda de diferentes causas. Se han realizado diversas comparaciones con otros marcadores como la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) o con la molécula de lesión renal-1 (KIM-1). No se ha establecido la ventaja del uso de algún biomarcador sobre otro, la combinación de resultados de dos o más se han encontrado en algunos grupos específicos de pacientes. Estos marcadores pudieran ser útiles en el contexto de la ausencia de enfermedad clínicamente evidente.⁴⁰

Referencias

1. Wan L, Bellomo RA, Ronco CB. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care. Crit Care Med.* 2003;9(6):496-502.
2. Aristondo MG, Díaz de León PM. Mortalidad de la insuficiencia renal aguda en el Distrito Federal. *Nefrología Mexicana.* 1981;2:57-62.
3. Piñón EJ, Gutiérrez OC, Bueno CJH. Factores pronóstico para mortalidad en insuficiencia renal aguda. *Rev Fac Salud Publica Nut.* 2004;4:25-32.
4. Manzo P, Juárez DGN, Aristondo MG, Díaz de León PM. Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en pacientes con rabiomiólisis secundaria a oclusión arterial infrarrenal revascularizados. *Cir y Cir.* 1989;56:119-26.
5. Carrillo ER, Castro PJF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2009;4:241-4.
6. Chávez PJP, Sánchez VLD. Historia natural de la insuficiencia renal aguda (IRA) en las unidades de terapia intensiva (UTI) mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2010;1:18-24.
7. Díaz LPM, Aristondo MG, Briones GJ. Medicina crítica: diagnóstico y terapéutica. México: Ed. DEMSA; 2005: pp. 253-64.
8. Díaz LPM, Briones GJC, Moreno SAA. Insuficiencia renal aguda. México: Ed. DEMSA; 2006: pp. 1-100.

9. Carrillo ER, Téllez MMA, Salinas RS. Mortalidad por disfunción orgánica múltiple en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Fac Med UNAM*. 2001;44(49).
10. Montero GT, Hurtado MAJ, Cabrera RP. Daño múltiple de órganos: morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Med Milit*. 2001;30:77-88.
11. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(3):792-805.
12. Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, et al. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney International*. 1998;53(suppl 66):S38-42.
13. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney International*. 2002;61:764-76.
14. Thus A, Lambert G. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney International*. 1998;53(suppl 66):S34-7.
15. Roger C, Bone MD. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1126-8.
16. Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114(1):5-14.
17. Díaz de León PM, Aristondo MG, Briones GJ, Gómez BTE. Falla renal. México: Ed. DEMSA; 2003.
18. Schrier RW, Wang W. Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69.
19. Lang SMH, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:305-10.
20. Díaz de León PM, Briones GJC, Moreno SAA. Insuficiencia renal aguda. México: Ed. DEMSA; 2006: pp. 1-100
21. Díaz de León PM, Aristondo MG, Briones GJ. Medicina crítica: Diagnóstico y terapéutica. México: Ed. DEMSA; 2005: pp. 253-64.
22. Díaz de León PM. Insuficiencia renal aguda. *Clin Med Crit Ter Int*. México: Ed. Alfil; 2008: pp. 25-42.
23. Lameire NH. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005;21:197-210.
24. Díaz de León PM, Cerón HA, Aristondo MG, Symanski GJ. Correlación clínica histopatológica de la falla renal aguda en sepsis. *Cir Ciruj*. 1985;1:1-4.
25. Díaz de León PM, Moreno SA, González DJ, Briones CGJ. Sepsis severa como causa de falla renal aguda. *Nefrología española*. 2006;4:439-44.
26. Kulkarni S, Jayachandran M, Davies A, Mamoun W, Al-Akraa M. Non-dilated obstructed pelvicalyceal system. *Int J Clin Pract*. 2005;59: 992-4.
27. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2002;5:S235-40.
28. Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyand O, Boer W, De Regt J, De Waele E, et al. Septic acute kidney injury: The culprit is inflammatory apoptosis rather ischemic necrosis. *Blood Purif*. 2011;32: 262-5.

29. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critical ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73.
30. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1038-48.
31. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294:813-8.
32. Gómez-Bravo TE, Rodríguez RM, Briones VCG, Chávez DR, Díaz de León PM, Briones GJC. Diálisis peritoneal temprana en pacientes con insuficiencia renal aguda por preeclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2004;3:81-5.
33. Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ. Terapia de reemplazo renal continuo en la insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2005;2:71-4.
34. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM*. 2002;95:579-83.
35. Reyes MFA, Asbun BJ, Amato MD. Efectividad de hemodiálisis diaria comparada con hemodiálisis intermitente en el tiempo de recuperación por insuficiencia renal aguda, en el servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México, SS. *Nefrología Mexicana*. 2011;1:3-7.
36. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *JAMA*. 2012;307:2265-6.
37. Ronco C, Chawla LS. Kidney attack must be prevented. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:198-9.
38. Ronco C, McCullough PA, Chawla LS. Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet*. 2013;382:843.
39. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes? *Blood Purif*. 2013;36:65-8.
40. Ronco C, Ricci Z. The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Critical Care*. 2013;17:117.

ENCEFALOPATÍA ASOCIADA CON SEPSIS

José Fidencio Mata Vicente

10

Introducción

201

Durante la última década hemos presenciado importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis, sin embargo aún hay una elevada tasa de mortalidad y morbilidad asociada con esta entidad, es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes de UCI. Por otra parte, se ha reportado que hasta 70% de los pacientes sépticos se complican con alguna manifestación neurológica. Es importante destacar que esta complicación por sí sola se asocia con un incremento de los días de hospitalización y muerte; 55.3% de los pacientes con complicaciones neurológicas contra 28.5% sin ella.

Inflamación

La inflamación es la respuesta específica del organismo a una agresión sobre los tejidos. Esta respuesta se transmite a toda la economía a través de la sangre. El propósito de este proceso tan complejo es que los diferentes mecanismos celulares participen en la neutralización y la eliminación del factor causal del daño y la reparación de tejido agredido. La reacción local suele acompañarse de signos y síntomas sistémicos generalizados, como fiebre, trastornos metabólicos y hormonales y pueden ser tan intensos que lleguen al colapso vascular manifestándose como choque. La inflamación puede tener una presentación aguda y grave o manifestarse en forma crónica; si bien los patrones clínicos son similares, tienen diferencias en cuanto a la duración e intensidad

Los mecanismos de inflamación y coagulación se revisan en otro capítulo. Independientemente del factor dañino (específico o no) que inicia la respuesta inflamatoria, ésta tiene un comportamiento similar, se caracteriza por la presencia en forma simultánea de algunos fenómenos (p. ej., la expresión simultánea de citocinas pro y antiinflamatorias).¹ Este proceso es controlado por mediadores inflamatorios complejos ya que un mismo mediador puede causar una reacción totalmente análoga en cuanto a sus efectos.

La intensidad de la reacción inflamatoria es crucial porque una respuesta insuficiente puede dar como resultado inmunodeficiencia y favorecer el desarrollo del proceso infeccioso. Por otra parte la hiperreactividad puede acarrear un aumento de la morbilidad y mortalidad, un ejemplo claro son las enfermedades autoinmunes ya sean artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc., o isquemia cerebral.^{1,2} Si los mediadores inflamatorios logran alcanzar el torrente sanguíneo, lo cual puede ocurrir, por ejemplo, durante el choque séptico, la respuesta inflamatoria puede ser más peligrosa que el factor que desencadenó esta reacción.

Sepsis

La sepsis se caracteriza por la presencia de una reacción inflamatoria en toda la economía y por la activación simultánea de los mecanismos antiinflamatorios, el significado clínico del balance entre ambos procesos dará como resultado la evolución del paciente.³ Los datos clínicos encontrados sin la presencia de foco infeccioso definen entonces el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).⁴ A pesar de avances considerables en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis hay una elevada tasa de mortalidad y morbilidad asociada con esta entidad, es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes de UCI con un aumento de la mortalidad que va de 1.5 a 8% anual; según datos de Riedemann *et al.* la mortalidad global puede alcanzar entre 30 y 70% de los casos.^{5,6}

Tras el reconocimiento de los síntomas de SIRS es necesario definir el patógeno causal. Ya que la causa más frecuente de SIRS es la infección (75 a 85%), estas infecciones se pueden dividir para su estudio según los patógenos causales, ya sean por bacterias gramnegativas y/o grampositivas.^{7,8} La infección se propagará a los diferentes órganos, principalmente pulmones, los riñones, las vías uri-

narias y órganos abdominales.⁹ Es interesante resaltar que en casi dos tercios de los casos de sepsis severa no se logra la identificación del patógeno responsable de la infección. Por lo tanto, no es necesario hallar bacterias en la sangre para diagnosticar SIRS, pero si se logran aislar las bacterias en sangre se llamará bacteriemia. El síndrome de sepsis puede ser causado por virus y hongos.¹⁰ A menudo la razón principal de la sepsis puede ser un trauma, un tratamiento quirúrgico o quemaduras, además de enfermedades tumorales y neumonía; las personas con alteraciones de la inmunidad así como los ancianos deben considerarse como población de alto riesgo.

El curso de la sepsis es complicado y tiene participación tanto celular como tisular. En la fase inicial tanto la respuesta humoral como la celular del sistema inmunitario experimenta una hiperactivación.^{7,8} Este fenómeno se manifiesta principalmente por una mayor producción y liberación de mediadores proinflamatorios como TNF- α e interleucinas: IL-1, IL-6, IL-8 y por la presencia de células, neutrófilos, macrófagos linfocitos y células endoteliales. De forma paralela y simultánea son activados elementos solubles del sistema inmune.¹⁰ En el plasma hay incremento en la concentración de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y un aumento en la actividad de la cascada del sistema de complemento, todo lo cual conduce al incremento plasmático de productos y componentes del complemento C3a o C5a, que además estimulan la síntesis de citocinas.^{7,8} Este aumento de la producción de citocinas aparece aproximadamente 12 a 24 h después de la infección, cuya expresión clínica es el SIRS. Mientras esto ocurre y de forma paralela la cascada de coagulación es rápidamente activada, lo que dar lugar a la aparición de coagulación intravascular diseminada (CID).^{7,8} Recordemos que hoy se sabe que la característica principal del choque séptico es un trastorno de la microcirculación sanguínea.

En otras palabras, la causa de la trombosis y la hemorragia es el resultado del desequilibrio hemostático. En condiciones fisiológicas debe de mantenerse un delicado balance entre coagulación y fibrinólisis. Debido a la activación de la cascada de la coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en el producto final de la hemostasia, la fibrina. A su vez, el sistema fibrinolítico antagoniza este sistema disolviendo más adelante estos coágulos. Su activación provoca la producción de plasmina, que en su forma activa es la encargada de la degradación de las redes de fibrina, que después de ser lisadas pasarán a ser fibrinopéptidos solubles. Estos y otros productos de degradación de la fibrina, como el dímero-D, son eliminados por proteasas en los macrófagos del hígado y el riñón.¹¹

Sin embargo, en el choque séptico los mecanismos de daño van mucho más allá de la pérdida de la homeostasis entre la coagulación y la fibrinólisis, que daría como resultado trombosis o sangrado. Uno de los factores críticos de estos procesos es la reacción local mediada por parte de células, macrófagos o monocitos y de factores de daño tisular a través de citocinas inflamatorias, IL-1, TNF- α , y endotoxinas. Es esencial que los factores de daño tisular aparezcan en el tejido para montar una respuesta adecuada a la agresión. Por otra parte, existen también otras sustancias como el inhibidor-activador del plasminógeno 1 (PAI-1), el cual juega un papel importante en la fibrinólisis. Pero como se mencionó, estas sustancias parecen tener más de una función, incluso una misma sustancia parece tener un efecto antagónico de su acción y actuar al mismo tiempo sobre más de un receptor. La trombina es una enzima del tipo de las peptidasas. Se forma como parte del proceso de coagulación sanguínea. Ayuda a la degradación del fibrinógeno a monómeros de fibrina. Una vez que la trombina actúa sobre el fibrinógeno arrojará gran cantidad de microcoágulos al interior de los vasos sanguíneos. Estos coágulos a su vez tienden a atrapar plaquetas, incrementando así su propio tamaño y dando lugar a oclusión vascular. Esta oclusión acarreará alteraciones en la perfusión de los tejidos, dará lugar a isquemia y finalmente dará paso a la destrucción del órgano afectado.¹¹

En respuesta a la destrucción de tejido los fagocitos (macrófagos, neutrófilos) liberan enzimas proteolíticas y generan radicales libres, los cuales intervienen en el proceso de eliminación de las bacterias. Por desgracia este proceso tiene como efecto colateral daño tisular secundario que finalmente produce incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y mayor lesión de los órganos.^{7,8}

Ya en los estadios más avanzados de la sepsis se reconoce una etapa que se define como fase de respuesta hipodinámica.¹⁰ Esta fase se caracteriza por un incremento de la producción de factores antiinflamatorios, los cuales pueden neutralizar la actividad de citocinas proinflamatorias para restablecer el equilibrio entre ambos tipos de la respuesta inmune.¹³ Se observa una mayor eficiencia en la producción de IL-10, IL-13 y TGF- β ^{16,17} y paradójicamente un descenso significativo de la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos así como una disminución de su capacidad antibacteriana, oxidativa y quimiotáctica. Estos mecanismos no son claros y queda mucho que estudiar en ese respecto.¹⁰

A menos que se instaure rápidamente un tratamiento apropiado y eficaz, la sepsis puede ir acompañada de un síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM), en el cual se puede observar

afección en al menos dos órganos. Esta DOM puede afectar la circulación sanguínea de los sistemas nervioso, urinario y digestivo, y dentro de este último la circulación hepática en particular. Por lo tanto, se infiere que la insuficiencia multiorgánica es el problema principal en el manejo de la sepsis, ya que aparece en 30% de los pacientes y constituye la mayor causa de muerte.¹¹ La DOM también puede desarrollarse como resultado del choque séptico, se reporta una incidencia de alrededor de 20 a 50% de los pacientes con sepsis.¹⁶ La DOM aparece justo en el momento del agotamiento de los mecanismos de compensación del paciente. Se define como la reacción sistémica inflamatoria causada por la infección. Contrario a lo que ocurre en las otras formas del choque, la hipotensión y la hipoperfusión de los órganos insuficientes continuará a pesar del correcto llenado de la vasculatura.¹⁹ El choque séptico se caracteriza por grandes alteraciones (disfunción) en el sistema vascular y cardíaco.⁷ En consecuencia, estos cambios conducen a hipoperfusión tisular que a su vez contribuye a la aparición de DOM. Por lo tanto, el choque séptico es un estado en el cual se observa hipoperfusión tisular (cantidades insuficientes de oxígeno y nutrientes en los tejidos) activando mecanismos metabólicos anaerobios que conducen a la presencia de hipoxia y acidosis láctica. Si este estado perdura aparece daño irreversible de los tejidos y órganos y finalmente conduce a la muerte.⁷

Encefalopatía séptica

Uno de los órganos que se ven muy afectados por la actividad de los procesos inflamatorios durante el choque séptico es el cerebro. Hacia el año 200 a.C, Galeno señaló que la inflamación a menudo afectaba la mente de los hombres causando delirio, después Bright y más adelante sir William Osler en 1892, definieron que la sepsis condicionaba alteraciones de las funciones mentales.

Tradicionalmente el SNC ha sido considerado un órgano "privilegiado". Desde el punto de vista inmunológico su sistema de irrigación especializado separa al tejido nervioso, funcional y estructuralmente de la influencia de factores dañinos que pudieran circular por vía hematogena. Además de otras particularidades como la falta de drenaje a través de un sistema linfático, dan como resultado una muy baja expresión del sistema principal de histocompatibilidad de clase II (HLA-II). Por otra parte, también es baja la expresión de las moléculas de adhesión de las células en-

doteliales de los vasos cerebrales (VCAM-1 e ICAM-1), lo cual dificulta en gran medida la adhesión de leucocitos circulantes.¹⁴ No obstante, también en el cerebro existen procesos inmunológicos e inflamatorios tanto intrínsecos como aquellos que logran pasar la barrera hematoencefálica.

La respuesta inflamatoria en el cerebro puede ser iniciada por factores endógenos, como embolia de los vasos sanguíneos que conducen a hipoxia e isquemia, cambios neoplásicos, etc.; factores exógenos como infecciones por virus o bacterias, daños mecánicos, sustancias químicas, y otros. En cualquiera de estos casos hay una activación no sólo de las células del sistema inmune, sino también activación autóctona, principalmente a través de astrocitos y microglia.

La disfuncionalidad cognitiva puede ser un efecto de los cambios patológicos de otros órganos del cuerpo, por ejemplo, el hígado. El fenómeno definido como encefalopatía, se puede describir como la alteración del estado mental o disminución de la conciencia causada por un proceso mórbido que se ha desarrollado fuera del cerebro.^{8,15} La disfunción general del cerebro puede ser causada por diferentes factores, no se considera como una entidad separada de la enfermedad, sino más bien como parte de un síndrome. Esta disfunción puede ser generada por factores metabólicos, exposición a toxinas, radiación, heridas, trastornos de la circulación sanguínea, así como infecciones por virus o bacterias, entre otros. La manifestación principal de la encefalopatía es un trastorno de conciencia, y dependiendo del tipo y gravedad de la encefalopatía, aparecerán cambios sutiles de personalidad, falta de concentración y depresión o pérdida de las funciones cognitivas.^{11,16,17} Otros datos clínicos pueden ser la presencia de mioclonías, asterixis, disfunción respiratoria y crisis convulsivas.⁷ En algunos casos el daño es transitorio (toxinas o insuficiencia nutricional) pero en otros se observará lesión permanente por pérdida de masa encefálica (émbolos sépticos).

En la encefalopatía se observa una disfunción de la conciencia debido a la liberación y posterior amplificación de la respuesta inflamatoria. La encefalopatía asociada con sepsis se desarrolla en el paciente durante la sepsis misma y/o el choque séptico y al parecer es la forma más frecuente de encefalopatía en la UCI. El paciente con sepsis a menudo tiene datos clínicos característicos de encefalopatía, ejemplo de ello será la presencia de ansiedad, excitabilidad, estupor, incluso el coma.¹⁵ Se estima que en las UCI la encefalopatía afecta hasta a 71% de los pacientes con choque séptico. Parece ser que también la mortalidad entre los pacientes con encefalopatía

comprobada es mayor que en los pacientes libres de manifestaciones neurológicas.¹⁵

Es de suma importancia establecer de forma apropiada el diagnóstico de encefalopatía, ya que el cuadro se puede enmascarar con la presencia de trastornos neurológicos o ante la administración de anestésicos y/o sedantes, cuyos efectos pueden confundir al médico. Debido a que el daño mental en el progreso de la encefalopatía asociada con sepsis (SAE) puede ser irreversible, deberán establecerse de inmediato medidas de protección. Sin embargo, en muchos casos puede aparecer déficit neurológico algunos años posteriores al evento séptico, esto debido a pérdida de tejido cerebral por la sepsis. Todavía no hay ningún método definido y eficaz de tratamiento de la SAE, los resultados favorables se alcanzan gracias al tratamiento adecuado de la propia sepsis.

La infección bacteriana parece ser la causa más frecuente de sepsis, sin embargo en la mayoría de los casos de SAE no es posible determinar qué bacteria es la responsable del cuadro. Parece improbable que el paso de los microorganismos al cerebro sea directamente causal de la SAE. Por lo tanto, para subrayar la falta de consistencia entre la disfunción neuronal causada por infección del SNC o la causada por reacción inflamatoria sin evidencia de infección del SNC, es que se introdujo el término de encefalopatía asociada con la sepsis.¹⁷

La causa de la SAE es poco clara, por lo tanto se han propuesto muchos mecanismos del desarrollo de la encefalopatía asociada con sepsis.⁴ Los factores que pueden estar implicados en su desarrollo incluyen cambios metabólicos y anomalías en la circulación cerebral.¹⁸ El incremento en la concentración de citocinas circulantes, los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, daño de las células del endotelio,¹⁸ los cambios en el nivel de neurotransmisores en el cerebro y los aminoácidos en el plasma.⁴ También se ha postulado la teoría de la influencia directa de las bacterias o sus toxinas en el cerebro.⁴ La disfunción del cerebro durante la sepsis se puede vincular con la actividad de todos los componentes mencionados antes. Por lo tanto, la patogenia SAE es más probablemente multifactorial.¹⁵

Se sabe que las endotoxinas de origen bacteriano, lipopolisacáridos (LPS), un componente de la pared de las bacterias gramnegativas, son factores capaces de estimular una reacción inflamatoria considerable; estos LPS también se asocian con el progreso de la SAE. Los LPS se han utilizado para producir inflamación de manera expe-

rimental por muchos años. Esta sustancia es un fosfoglicolípido anclado a la membrana bacteriana (lípidio A), unido de forma covalente a un heteropolisacárido hidrofílico que confiere actividad biológica a la molécula. El heteropolisacárido comprende dos regiones: la cadena O-específica (antígeno O) formada por unidades repetitivas de oligosacáridos, y el núcleo, que a su vez se subdivide en núcleo externo mediante el cual se une al antígeno O, y el núcleo interno. El lípidio A se une a esta porción mediante un residuo llamado KDO (ácido 2-ceto-3-desoxioctanoico). La variabilidad del LPS tiene importancia inmunológica.¹⁹

Una vez que el LPS llega a la sangre, ya sea formando parte de las paredes bacterianas o en forma libre por lisis de las mismas, interacciona con algunas de las moléculas que se encuentran en el torrente sanguíneo. Entre estas moléculas se ubican las proteínas bactericidas que incrementan la permeabilidad (BPI), las proteínas catiónicas denominadas CAP18, CAP 37, y P15A/P15B, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), otras lipoproteínas, y proteínas como la albúmina, la hemoglobina (Hb), etc. Las BPI aumentan considerablemente su concentración durante el proceso de inflamación; sin embargo su actividad máxima se alcanza durante el proceso de monomerización.^{5,12} Es interesante destacar que esta reacción enzimática parece ser responsable de la desintoxicación y desactivación de los LPS.¹⁹ La activación de las células del sistema inmunitario se produce a través de la conexión entre el receptor mCD14 que aparece en las membranas de los neutrófilos monocitos/macrófagos y el complejo LPS-LBP. En el cerebro, este tipo de receptores se encuentran en las superficies celulares de la microglia, de modo que pueden reaccionar activamente con las toxinas bacterianas. Las células endoteliales y de músculo liso no poseen la proteína CD14 y deberán ser estimulados por la proteína soluble CD14 (sCD14) que circula en la sangre y es secretada por las células del sistema inmune. De esta manera surge un complejo activo LPS-LBP-CD14, el cual a través de receptores Toll, principalmente tipo 2 y 4, estimula la síntesis adecuada de citocinas inflamatorias.^{5,12} También es posible una activación alternativa sin formación de complejos LPS-LBP-CD14 y esto sucede con concentraciones muy grandes de LPS en sangre, sin embargo el mecanismo no está bien identificado.

Dentro de los primeros 30 a 90 min, las células activadas por LPS secretan una variedad de citocinas inflamatorias como: IL-1, IL-6 y TNF- α . Y se inicia la activación de la segunda etapa de la respuesta inflamatoria, es decir, la síntesis de otros factores, como

otras citocinas, producción de radicales libres, producción de óxido nítrico y un incremento de la expresión de moléculas de adhesión, lo que da como resultado la propagación adicional de la respuesta inmune y el flujo de células al tejido.^{5,12} La ampliación de la respuesta inflamatoria es modulada por una serie de moléculas reguladoras que restauran el equilibrio inmunológico.^{5,20} En este sentido aparece una serie de compuestos “modificadores” de la reacción inflamatoria. Se secretan sustancias activas como el sTNF y antagonistas de receptores IL-1, antagonistas de los receptores de "captura" tipo II de IL-1, inactivadores de la cascada del complemento y citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-14, TGF- β .^{5,20} Al mismo tiempo se observan cambios de la actividad metabólica, incremento de la producción de cortisol y las catecolaminas, hay inducción de proteínas de fase aguda y activación de endotelinas con un incremento en la expresión de moléculas de adhesión, prostanoïdes y secreción del factor activador de plaquetas (PAF). Otro factor que debilita la respuesta del sistema inmune es la apoptosis de linfocitos, que puede observarse en los modelos animales así como en los pacientes sépticos. Los estudios demuestran que conduce a disminución selectiva de los linfocitos B.¹¹

El cruce directo de endotoxinas a través de la barrera hematoencefálica intacta es complicado, por lo que el mecanismo más probable es a través de la estimulación de la secreción de sustancias inflamatorias que modifican la permeabilidad de la BHE. Ello explicaría el incremento de la cantidad de los radicales libres que cruzan la BHE y tienen influencia nociva sobre las células endoteliales, astrocitos y neuronas, lo que a su vez conduce al desajuste de la función cerebral.^{15,17} En los pacientes con SAE se observa una disminución de las concentraciones de ácido ascórbico (AA) en el líquido cefalorraquídeo, lo cual sugiere una disminución de la actividad del sistema antioxidante, dejando desprotegidas a las células de la influencia de los radicales libres. Los cambios en la concentración de AA correlacionan claramente con la intensidad de la disfunción neurológica. Por otro lado se ha observado que las endotoxinas perturban el eje hormonal hipotálamo-hipófisis. Por lo general se observa daño a la BHE durante la SAE aunque las células gliales aumentan su propia actividad para mantener la coherencia de BHE. La pérdida de función de la BHE conduce a alteraciones agudas, hay cambios en el flujo sanguíneo cerebral (FCS) y en la selectividad de la BHE permitiendo la afluencia de muchos compuestos que circulan en la sangre. Estos disturbios generan cambios cuantitativos en la relación de los aminoácidos aromáticos y ramificados dentro

de la BHE, lo que a su vez induce la reducción de la concentración cerebral de norepinefrina, dopamina y serotonina; a nivel de GABA parece no haber cambios.¹⁷ Por lo tanto, las alteraciones del estado de ánimo en la SAE se adjudican al exceso de aminoácidos aromáticos, esta disfunción se observa 12 h posteriores a la aparición de los datos clínicos de SAE.¹⁶

Durante el estado inflamatorio multiorgánico, los datos más frecuentes de daño cerebral se observan a nivel del telencéfalo, sin embargo pueden estar afectadas estructuras profundas y en ocasiones la médula espinal.¹⁷ Las alteraciones más comúnmente encontradas en los estudios anatomopatológicos son lesiones isquémicas en diferentes estructuras y especialmente en núcleos del sistema nervioso autónomo. Con frecuencia se observan signos de apoptosis que no se correlacionan estrictamente con isquemia,²⁰ acompañados por inflamación y destrucción perivascular y astrocitos en etapa terminal; las neuronas dañadas tienen núcleos contraídos y membranas destruidas.²⁰

Ya que raramente se encuentran microabscesos en el tejido, estos cambios no se pueden atribuir al efecto directo de la infección. Más aún, las lesiones hemorrágicas intracerebrales son similares a los focos necróticos detectados en las personas que fallecieron a consecuencia de CID y esto mismo se observa en los cerebros de ratas después de la administración de endotoxina.²¹

También se han encontrado amplias zonas de células endoteliales conteniendo macrófagos y acúmulos perivasculares de eritrocitos, así como focos de necrosis de materia blanca, especialmente en el lóbulo frontal.²² Por otra parte, hay incremento de la actividad metabólica de microglia y astrocitos.²³

Desarrollo de los modelos de inflamación sistémica

Los mecanismos biológicos de la enfermedad se han conocido a través del desarrollo de modelos *in vitro*, que permiten de manera experimental un control máximo de las condiciones minimizando el sesgo y datos falsos. Hay modelos animales *in vivo* que permiten verificar diversas hipótesis. El objetivo principal de todos los modelos de reacción inflamatoria sistémica es reflejar lo más fielmente posible los cambios observados en la patogenia de la enfermedad en los humanos. Actualmente, se están desarrollando gran cantidad de modelos.

Endotoxemia

El nombre endotoxina se alterna en ocasiones con LPS. Es el método repetible y simple de inducción de inflamación que se utiliza más a menudo. Su principio asienta en el supuesto de que el factor causante de la reacción inflamatoria no es un microorganismo sino las toxinas bacterianas. Desde el punto de vista biológico los LPS son el principal compuesto activo de la endotoxina. La administración de LPS por vía intravenosa o intraperitoneal causa un cuadro clínico similar a la sepsis. La aplicación de LPS induce incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias en la sangre y el suero. Sin embargo, el comportamiento de este modelo tiene un perfil ligeramente diferente porque los niveles de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6, CXC, quimiocinas) son mucho mayores y el tiempo para alcanzar el pico máximo de estas citocinas es menor a lo observado en pacientes con sepsis. Además de que el modelo cuenta con variables individuales muy difíciles de controlar: el daño subletal producido por dosis pequeñas de endotoxina, el sitio de administración ya sea endovenoso o intraperitoneal y finalmente el tipo de administración ya sea continua o discontinua.

211

Los LPS son un compuesto estable de origen conocido, fácil de almacenar y manejar, puede ser administrado en forma única o repetida, el compuesto está estandarizado (garantiza dosis iguales de endotoxina a cada individuo), todo lo cual hace que el método sea muy repetible. Además es fácil modificar la dosis de LPS para modular la respuesta del organismo a la endotoxina, todo lo cual hace muy simple tanto su manejo como la forma de observar los parámetros elegidos durante la vida de la reacción inflamatoria.

No obstante las ventajas este modelo tiene varias limitaciones. En cuanto a las dosis, éstas pueden ser insuficientes y puede no reflejar la respuesta inmune en los seres humanos. Según la vía de administración es posible percibir una respuesta hemodinámica diferente. Según la especie, puede haber especies específicas en las que surjan discrepancias en la respuesta tras la administración de LPS. Por consiguiente, los resultados obtenidos con el desarrollo de este método de sepsis pueden originarse a partir de variables inconstantes como el tipo de toxina utilizado, la letalidad de la dosis, el modo de aplicación y, por último, no hay un foco real de infección en el organismo. Sin embargo, ya que este método se presta a varias modificaciones, nos da la oportunidad de revisar cambios dentro de las constantes vitales, por lo que este es uno de los métodos más

utilizados de inducción de respuesta inflamatoria. Este método se aplica a veces en voluntarios sanos con dosis muy pequeñas de LPS y posteriormente nos da la oportunidad de observar los parámetros hemodinámicos.^{1,3,19} Por lo tanto se puede considerar que este modelo tiene más ventajas que desventajas.

La inoculación con bacterias

Un método alternativo para crear datos clínicos de sepsis es la administración de bacterias vivas. Se puede hacer de dos maneras, es decir, ya sea a través de inoculación con la dosis precisa de las bacterias, o la implantación intraperitoneal de partículas de heces. Este método representa serias dificultades. Es esencial contar con cultivos de cepas específicas y administrar grandes dosis de inóculo ya que gran parte de microorganismos serán eliminados por el sistema inmune. En consecuencia, este método puede dar enormes diferencias en los resultados entre los diferentes centros de investigación. Además, la respuesta del huésped está relacionada con el tipo de bacterias utilizadas, lugar de inóculo y el tiempo de administración; en otras ocasiones influirán las características genéticas del huésped que está siendo sometido a la inoculación bacteriana.

Las ventajas que reporta este método: es posible tener condiciones adecuadamente controladas que nos permitan seleccionar una cepa bacteriana específica y verificar su cantidad en una dosis definida. Desventaja: en algunos casos, las bacterias son inoculadas junto con adyuvante para aumentar la actividad de las células del sistema inmune. La administración de cultivos bacterianos homogéneos recuerda un poco al modelo de LPS. En la actualidad, se considera que estos dos modelos reflejan más la aparición de abscesos en la cavidad abdominal como resultado de la peritonitis que el comienzo de sepsis en la cavidad abdominal. Están más bien diseñados para examinar el mecanismo de respuesta del huésped a la aparición de un patógeno en particular. Una ventaja de este modelo es la posibilidad de causar infección en órganos determinados: pulmones, bronquios, hígado o el riñón.^{18,24-26}

Modelo de punción y ligadura cecal

Es considerado como el procedimiento “estándar de oro” en la investigación de la sepsis, ya que imita con razonable exactitud los casos de apendicitis humana complicados con perforación y peri-

tonitis. El procedimiento está basado en un método de extracción del apéndice, su ligadura y perforación por vía laparoscópica. Este procedimiento causa la fuga del contenido fecal de los intestinos al peritoneo, lo que a su vez provoca un proceso infeccioso con flora bacteriana variada creando un foco infeccioso y permitiendo al mismo tiempo la obtención de tejido necrótico. La severidad de la enfermedad puede ser modulada por la variación del diámetro de la aguja utilizada para la perforación del apéndice, así como la cantidad de pinchazos a esta misma. En este modelo la severidad del daño puede ser medida en relación con la mortalidad, misma que sobreviene en cuestión de horas a días.

Es interesante destacar que este modelo reproduce las alteraciones metabólicas y hemodinámicas desarrolladas durante la sepsis humana. Más aún, la apoptosis de diversos tipos celulares y la respuesta inmune parecen imitar el curso de la enfermedad en nuestra especie. Sin embargo, aun cuando este método parece tener muy buena analogía, hay factores que influyen en sus resultados. Uno de estos factores es el tamaño del apéndice, lo cual es la principal determinante de la mortalidad, ya que junto con el aumento de su longitud, incrementa de manera directamente proporcional y de forma significativa la cantidad de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- α .^{1,3}

Recientemente se han desarrollado modelos que eliminan de manera parcial la severidad de la respuesta inflamatoria de este modelo ligadura-punción (CLP). Este modelo se llama colon ascendente stent peritonitis (CASP).^{18,25} La modificación es la siguiente: se inserta un tubo de drenaje en la parte descendente del intestino grueso, sobre la válvula ileocecal, lo cual permite el flujo de salida del contenido del intestino al espacio peritoneal, esto provoca inflamación a este nivel. Una ventaja del método es que después de un tiempo determinado, el tubo de drenaje puede ser retirado de esta manera; el procedimiento imita la intervención quirúrgica. Los experimentos en ratones indican que los resultados positivos se obtuvieron con base en el tiempo de eliminación del stent, cuando éste se eliminó en las primeras 3 h posteriores a su implante los sujetos tenían más posibilidades de supervivencia; la eliminación tardía (posterior a las 3 h) se asoció con incremento de la mortalidad. En estos experimentos los resultados se evaluaron con base en la supervivencia de los ratones. Por lo general los animales mueren a causa de fallo multiorgánico; como se observa en el humano.^{18,24-26}

Estudios experimentales en humanos

Un estudio clínico recientemente publicado en *Critical Care*²⁷ fue diseñado para desentrañar algunas de las preguntas abiertas acerca de la fisiopatología de la SAE. Los autores imitaron la inflamación asociada con la encefalopatía mediante la administración de endotoxina de lipopolisacáridos de *Escherichia coli* en 15 voluntarios jóvenes sanos, a los cuales se les midieron niveles séricos de citoquinas, cortisol, enolasa específica de neuronas S100- β , se monitorearon cambios electroencefalográficos y se midió la función cognitiva en comparación con una cohorte control de 10 voluntarios sanos. En este estudio no pudieron demostrar que "la tormenta de citoquinas" inducida por la endotoxina y la liberación posterior de cortisol provoca datos clínicos de SAE.²⁷ No hubo cambios clínicamente relevantes electroencefalográficos y los marcadores de daño neuronal (enolasa específica de neuronas, S100- β) se encontraron incluso ligeramente reducidos después de la estimulación con LPS. La endotoxina, una vez administrada incluso dio lugar a un estado más elevado de alerta y mejoró la función cognitiva en comparación con la cohorte sana. Los autores concluyeron que la inflamación sistémica temporal causada por la administración de endotoxina no puede provocar el desarrollo de SAE. Sin embargo, su estudio arroja algo más de luz hacia la comprensión de la fisiopatología de la SAE, ya que una vez más se demuestra que el LPS bacteriano sea una determinante para el desarrollo de la SAE. No obstante, a últimas fechas el espectro de los microorganismos responsables de sepsis ha cambiado. Para finales de los años 70 y 80 en su mayoría eran bacterias gramnegativas, hoy en día son bacterias predominantemente grampositivas pero las infecciones por hongos cobran día a día mayor interés.²⁸

Los hallazgos de los autores subrayan la complejidad de la SAE, que sigue siendo una complicación grave del síndrome de sepsis y que hasta 70% de los pacientes sépticos desarrollan alguna manifestación neurológica.²⁹ Tradicionalmente se pensaba que la SAE era consecuencia de la ruptura o inflamación de la BHE, por lo que gran parte de los esfuerzos se han centrado en encontrar esa "llave" causante del delirio asociado con sepsis.²⁹ Sin embargo, como se ha dicho, se ha demostrado que la disfunción de la BHE puede ser inducida por diversos mediadores inflamatorios tales como IL-1 β , TNF- α , el complemento y la bradicinina. Se ha postulado que estos

elementos pueden causar una 'meningitis estéril' en ausencia de un patógeno bacteriano.^{30,31} Además, componentes del complemento como C3 y C5a se han relacionado con el compromiso de la BHE inducido por sepsis.³² El contacto directo entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo conduce a activación del complemento y este efecto parece ser consecuencia de la disfunción severa de la BHE.³³ La disfunción de esta barrera física permite la libre circulación de sustancias neurotóxicas capaces de ponerse en contacto con el parénquima cerebral y generar así una respuesta inflamatoria.

Sin embargo, esta teoría "tradicional" del compromiso inicial BHE previa al desarrollo de la encefalopatía séptica ha sido recientemente cuestionada.³⁴ En su estudio, Londoño y Cadavid inyectaron por vía intraperitoneal, a un grupo de ratones etiquetados, lipoproteínas de membrana externa de *Borrellia turicatae*. Después se realizó seguimiento de la localización en el cerebro. En dicho estudio encontraron que dos de las lipoproteínas estudiadas (LVsp1 y LVsp2) fueron capaces de difundir desde la periferia hasta el SNC asociándose con inflamación intracerebral sin que se demostrara acumulación de espiroqueta en el tejido intracerebral.³⁴ Estos resultados proporcionan nuevos conceptos sobre el potencial desarrollo de SAE.

Otra pieza del complejo rompecabezas de la SAE puede ser la estrecha comunicación que existe entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Curiosamente, esta interacción es bidireccional. Las citocinas tienen la propiedad de estimular la liberación de glucocorticoides a través del eje hipotálamo-hipófisis y a su vez los glucocorticoides pueden suprimir la síntesis de citocinas de los leucocitos.³⁵ Ambos sistemas utilizan un lenguaje común bioquímico de hormonas, ligandos y receptores para comunicarse entre sí.^{36,37} En el marco del síndrome de sepsis, la mayoría de los trabajos publicados sobre neuroinmunología refieren la importancia de las propiedades antiinflamatorias del nervio vago a tal grado que se ha acuñado el término "el reflejo inflamatorio".¹ Si bien los trabajos sugieren que hay una estrecha relación entre ambos sistemas y más aún estos sistemas están involucrados en el desarrollo de SAE, los mecanismos exactos siguen sin comprenderse.

Uno de los dilemas en la investigación actual en sepsis es la dificultad para extrapolar los resultados de estudios experimentales. Esta situación es causada probablemente por una falta de correlación entre los modelos animales y el síndrome heterogéneo de sepsis clínicamente observado en los seres humanos.²⁵ Los estudios

experimentales en humanos, como el de Van der Boogaard, están limitados por gran cantidad de variables muy difíciles de controlar *in vivo*, factores como la cantidad de inóculo, el sitio de inoculación, la agresividad del microorganismo, y otros. Los estudios clínicos controlados por lo general involucran una población joven y sana. Y no pueden simular un modelo de intoxicación aguda multimicrobiana o fúngica observada en el síndrome de sepsis. En estos casos se deben cubrir cuestiones de seguridad que limitan, entre otras variables, tiempo y dosis de LPS inoculados y, por lo tanto, no podría alcanzar el umbral para el desarrollo de un daño significativo de la BHE.

Por otra parte los resultados de la sepsis experimental y el síndrome tienen que enfrentar factores que necesariamente modificarán los resultados obtenidos y que están influenciados por factores premórbidos, incluidos el género, la raza, la edad, defectos genéticos y factores ambientales. El avance de la atención clínica para el paciente séptico es un enorme desafío. La creencia tradicional de que un mediador clave único causa sepsis, y que su neutralización podría ser la cura para todos los pacientes con sepsis, es errónea.³⁸ Las preexistencias, los cambios genéticos y epigenéticos, las mutaciones en los genes que codifican los receptores de reconocimiento de patrones o mediadores de la inflamación, pueden tener un impacto enorme sobre la susceptibilidad del huésped a la sepsis. Será necesario incrementar los esfuerzos que involucren tanto a los médicos como a científicos básicos, para mejorar nuestro conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y la SAE. Actualmente están en curso enfoques interdisciplinarios y programas a gran escala que implican áreas como la cirugía, la genómica, la proteómica, la bioestadística, la bioinformática, la biología computacional y la genética.³⁹

Referencias

1. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420:853-9.
2. Guo MF, Yu JZ, Ma CG. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol*. 2011;49:78-87.
3. Takala A, Nupponen I, Kylanpaa-Back ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med*. 2002;34:614-23.
4. Green R, Scott LK, Minagar A, Conrad S. Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review. *Front Biosci*. 2004;9:1637-41.
5. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003;112:460-7.

6. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med*. 2003;9:517-24.
7. Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today*. 1999;5:123-32.
8. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol*. 2002;249:1150-9.
9. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet*. 1998;351:1501-5.
10. Hoesel LM, Gao H, Ward PA. New insights into cellular mechanisms during sepsis. *Immunol Res*. 2006;34:133-41.
11. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
12. Rowe PM. Septic shock: finding the way through the maze. *Lancet*. 1999;354:2058.
13. De Backer D. Hemodynamic management of septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8:366-72.
14. Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. The septic brain. *Neurochem Res*. 2008;33:2171-7.
15. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*. 2000;28:3019-24.
16. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med*. 2002;28:293-8.
17. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anestesiol*. 2005;71:39-52.
18. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:854-65.
19. Woltmann A, Hamann L, Ulmer AJ, Gerdes J, Bruch HP, Rietschel ET. Molecular mechanisms of sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383:2-10.
20. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96:461-6.
21. Bogdanski R, Blobner M, Becker I, Hanel F, Fink H, Kochs E. Cerebral histopathology following portal venous infusion of bacteria in a chronic porcine model. *Anesthesiology*. 2000;93:793-804.
22. Tamada F. Brain injury induced by continuous infusion of endotoxin in rats-protective effects of methylprednisolone on intracerebral blood vessels. *No To Shinkei*. 1993;45:49-56.
23. Sharshar T, Gray F, Poron F, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:2371-5.
24. Marshall JC, Deitch E, Moldawer LL, Opal S, Redl H, van der Poll T. Preclinical models of shock and sepsis: what can they tell us? *Shock*. 2005;24(suppl 1):1-6.
25. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol*. 2007;81:137-43.

26. Schultz MJ, Van der Poll T. Animal and human models for sepsis. *Ann Med.* 2002;34:573-81.
27. Van den Boogaard M. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. *Crit Care.* 2010;14:R81.
28. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
29. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33:941-50.
30. Stahel PF, Barnum SR. Bacterial meningitis: complement gene expression in the central nervous system. *Immunopharmacology.* 1997;38:65-72.
31. Ramilo O, Saez-Llorens X. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1 beta initiate meningeal inflammation. *J Exp Med.* 1990;172:497-507.
32. Flierl MA. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009;13:R12.
33. Lindsberg PJ. Complement activation in the central nervous system following blood-brain barrier damage in man. *Ann Neurol.* 1996;40:587-96.
34. Londono D, Cadavid D. Bacterial lipoproteins can disseminate from the periphery to inflame the brain. *Am J Pathol.* 176:2848-57.
35. Besedovsky H. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986;233:652-4.
36. Flierl MA. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature.* 2007;449:721-5.
37. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:318-28. *Nature.* 2002;420:853-9.
38. Rittirsch D. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:776-87.
39. Calvano SE. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature.* 2005;437:1032-7.

DISFUNCIÓN HEPATOCELULAR ASOCIADA CON SEPSIS

*Sofía Ornelas Arroyo
Nahum Méndez Sánchez
Norberto Chávez Tapia*

11

219

Antecedentes

La asociación entre colestasis y sepsis fue descrita por Gavin en pacientes con neumonía en 1837.¹ Esta entidad representa la manifestación hepática de la sepsis que suele tener origen extrahepático, causada por productos bacterianos y factores del huésped que estimulan a hepatocitos, células de Kupffer y células endoteliales senosoidales.²⁻⁴ Algunos factores pueden dificultar la identificación de colestasis asociada con sepsis (CAS), como la presencia de hemólisis, CID y el empleo de múltiples transfusiones sanguíneas.⁵ Para su diagnóstico se debe contar con alteraciones bioquímicas compatibles con colestasis, así como ausencia de hemólisis y alteraciones anatómicas de la vía biliar. La presencia de hiperbilirrubinemia conjugada, aunque muy frecuente, no es indispensable para la definición y, por lo tanto, su ausencia no descarta la presencia de CAS.^{2,6} En ocasiones, la colestasis puede anteceder a las manifestaciones de sepsis, lo que dificulta su diagnóstico, sin embargo, la secuencia de aparición de estas alteraciones no descarta su asociación.^{6,7}

Epidemiología

La CAS puede presentarse en cualquier grupo de edad; se han reportado casos en pacientes neonatos (1 semana de edad) hasta pacientes seniles (77 años), con una media de edad entre los reportes de 22.5 años (desviación estándar 20, rango 51).

La mayor parte de los reportes actuales indican una asociación con sepsis por bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* (37.2% en las series publicadas), *Klebsiella sp.* (6.1%) y *Pseudomo-*

Cuadro 11.1. Epidemiología de la colestasis asociada con sepsis.

220

Serie	#	Edad (rango)	Infección (n)	Agente	BT mg/dL	BD mg/dL	FA UI/L	ALT UI/L	AST UI/L
Bernstein et al	9	2-8 semanas	IVU (4)	<i>E. coli</i> (5) <i>P. aeruginosa</i> (1) <i>S. agalactiae</i> (1)	12-22	4-7	ND	ND	ND
Hall et al	11	15-65 años	Neumonía (11)	<i>S. pneumoniae</i> (5)	2-17	0.4-14	300-1 260	ND	ND
Hamilton et al	24	1-13 semanas	IVU (16)	<i>E. coli</i> (18) <i>A. aeruginosa</i> (4)					
Kibukamusoke et al	21	17-65 años	Neumonía (21)	ND	3-27	ND	480-1 140	8-150	13-150
Eley et al	5	35-54 años	Abdominal (4)	<i>S. pyogenes</i> (2) <i>E. coli</i> (1) <i>Proteus</i> (1) <i>Bacteroides</i> (1)	10-23	7-15	660-1 560	16-34	24-88
Vermillion et al	7	18-72 años	Neumonía (3)	<i>E. coli</i> (3) <i>Streptococcus</i> (3) <i>P. aeruginosa</i> (2) <i>S. aureus</i> (2)	5-24	4-16	180-1 560	10-30	ND
Millar et al	9	ND	Apendicitis (9)	<i>E. coli</i> (8)	1.2-2.5	ND	ND	ND	ND
Rooney et al	22	1-3 semanas	IVU (9)	<i>E. coli</i> (14) <i>Proteus</i> (3) <i>Klebsiella</i> (2)	7-50	1-37	ND	ND	ND
Miller et al	30	15-27 años	Neumonía (9) IVU (6) Peritonitis (6) <i>P. blandas</i> (4)	<i>Klebsiella</i> (6) <i>S. aureus</i> (4) <i>P. aeruginosa</i> (2)	2-20	6.78	128	47.6	ND
Ng et al	6	2-8 semanas	IVU (6)	<i>E. coli</i> (5)	4-33	3-21	1200-2460	ND	ND
Borges et al	13	0.1-3 años	IVU (10) Neumonía (4)	<i>E. coli</i> (5) <i>Proteus</i> (5) <i>Streptococcus</i> (2) <i>Staphylococcus</i> (2)	3-31	2-14	ND	28-300	50-920
Franson et al	23	25-77 años	Neumonía (8) Abdominal (5) IVU (4)	<i>E. coli</i> (8) <i>Staphylococcus</i> (6) <i>Klebsiella</i> (3)	2-24	2-14	56-1 694	23-3 300	ND

BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa; FA, fosfatasa alcalina; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; ND, no disponible.

Adaptado de: Chand N, Sanyal A. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45:230-41.

nas aeruginosa (5%), así como infecciones por bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, 6.7 y 2.6%, respectivamente).⁶ Su incidencia en adultos se ha reportado desde 0.6% de todos los pacientes con criterios de bacteriemia, hasta 62% en pacientes con complicaciones posoperatorias.³ En el Cuadro 11.1 se muestra la presencia por grupos de edad, sitios de infección, causas así como las principales alteraciones de laboratorio. La CAS constituye una entidad frecuentemente obviada en el contexto de pacientes con sepsis; dado que este fenómeno representa disfunción hepatocelular en el contexto de falla orgánica múltiple, su aparición confiere una mayor mortalidad en corto plazo.

Fisiopatología de la CAS

221

La formación normal de bilis requiere de: 1) funcionamiento adecuado de los transportadores proteicos localizados en la membrana basolateral del hepatocito que participan en la captación de sustancias circulantes del senoide hepático; 2) citoesqueleto intacto para el transporte de sustancias intercelular y a través de vesículas citoplasmáticas, y 3) secreción de componentes de la bilis por los transportadores proteicos de la membrana canalicular. La disrupción y disregulación de estas vías resulta en colestasis con la subsecuente acumulación de ácidos biliares intrahepáticos y otros compuestos tóxicos con la progresión del daño hepático.⁸

La captación de ácidos biliares y bilirrubina conjugada en la membrana basolateral es regulada por el cotransportador de taurocolato dependiente de sodio (NTCP) y por la familia de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP). La membrana basolateral también posee mecanismos de transporte inverso (extrayendo componentes usuales de la bilis del citoplasma hepatocelular hacia el senoide hepático) como la proteína asociada con multirresistencia a drogas-3 (MRP-3), MRP-4 y los transportadores de solutos orgánicos (OST), que normalmente se expresan a niveles muy bajos en el hígado, pero que se inducen en condiciones de colestasis para exportar la acumulación excesiva de ácidos biliares.^{9,10} De manera interesante los cambios inducidos por la inflamación pueden alterar este incremento en su función, potencialmente atenuando la respuesta adaptativa y empeorando la retención de ácidos biliares y, por lo tanto, el daño hepático.¹¹

Los mecanismos de transporte canalicular de mayor trascendencia en la CAS son la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), y la MRP-2. BSEP transporta ácidos biliares monovalentes, mientras que MRP-2 transporta ácidos biliares divalentes y conjugados anfipáticos (bilirrubina conjugada y glutatión). En esencia, la manera en que estos transportadores hepatobiliares funcionen se relaciona directamente con la cantidad y composición de la bilis producida.⁸

Todos estos mecanismos de transporte se regulan a nivel transcripcional y postranscripcional, desde la iniciación de la transcripción del RNA en el núcleo celular a la localización de microdominios en las membranas celulares. No es sorprendente que las células involucradas en el flujo de bilis ajusten la expresión y función de sus componentes moleculares clave en respuesta al daño.¹² Por ejemplo, los ácidos biliares activan al receptor nuclear farnesoide X (FXR), el cual induce la expresión de BSEP y disminuye la expresión de colesterol 7 α -hidroxilasa, aumentando la secreción biliar de ácidos biliares y disminuyendo su síntesis.¹³ La colestasis inducida por inflamación es, por tanto, uno de los componentes principales de la respuesta hepática a señales inflamatorias.⁸

La mayoría de las alteraciones *in vivo* detectadas en la CAS han sido descritas mediante la administración de LPS a hígado perfundido aislado de rata. Una desventaja importante de este modelo es que sólo puede evaluar la interacción hepática con el LPS y no con otros productos bacterianos y mediadores inflamatorios de potencial importancia fisiopatológica. Además, aunque la sepsis secundaria a infección por gramnegativos domina el escenario clínico (como IVU y sepsis abdominal), la sepsis secundaria a infecciones por gérmenes grampositivos fue motivo de los primeros reportes de CAS^{14,15} y representa un problema clínico frecuente, como neumonías e infecciones de partes blandas, el cual es subvalorado por el modelo experimental *in vivo* actualmente disponible.

Secundario al incremento en la permeabilidad intestinal como complicación de la sepsis, el LPS ingresa al hígado por vía portal o sistémica mediante translocación intestinal unido a la proteína fijadora de LPS que forma un complejo con CD1 y MD2 e interactúa inicialmente con las células de Kupffer a través de sus receptores Toll-like 4 (TLR4), con la activación de múltiples vías intracelulares incluyendo el NF κ B para regular la expresión genética de los transportadores, su actividad y localización;⁸ así como la inducción de la producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6. En voluntarios sanos, se ha demostrado que la administración de LPS induce un aumento en los niveles séricos de TNF- α , de origen principalmente hepático.¹⁶ Las citocinas proinfla-

matorias producidas en respuesta a los niveles circulantes elevados de LPS activan receptores de membrana en los hepatocitos y colangiocitos, lo que se traduce en señales intracelulares que generan expresión y funcionamiento anormal de los transportadores, resultando en formación y acumulación de bilis.¹⁷

La actividad de OATP se ha estudiado ampliamente en la CAS. Bolder *et al.* demostraron en hígado perfundido aislado de rata, que el LPS induce una disminución en la captación de bromosulfaleína en 40 a 55% y de la eliminación de bilirrubina conjugada en 49%, lo que sugiere una disminución en la actividad basolateral de la OATP.¹⁸ Roelofsen *et al.* estudiaron hepatocitos aislados de las ratas de este modelo y demostraron una reducción significativa en la captación hepática de glutatión (mediada por OATP).¹⁹ Kakyó usó un modelo experimental de sepsis (mediante ligadura y punción del ciego) para evaluar la expresión de la OATP-4, la OATP de mayor expresión en el hígado, demostrando que se encontraba significativamente reducida en condiciones de sepsis.²⁰ Li demostró que la expresión de OATP-4 no se modifica significativamente en ratones carentes de TLR4 tras la administración de LPS.²¹ Blaschke *et al.* indujeron fiebre mediante la administración de TNF- α a voluntarios sanos, demostrando que la captación hepática de bromosulfaleína se reducía significativamente.²² Por su parte Whiting demostró que la administración de TNF- α a hepatocitos de rata cultivados disminuye la captación de taurocolato y que la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α bloquea los cambios en la actividad de OATP mediados por LPS en ratas.²³

Por lo tanto, la reducción en la captación hepática de ácidos biliares y bilirrubina conjugada a través de OATP en la CAS es mediada por la producción de TNF- α mediante la activación de TLR4 por LPS.

Además de la reducción en la captación hepatocelular de componentes de la bilis, los estudios de Roelofsen *et al.* demostraron una disminución en la secreción biliar de ácidos biliares, bilirrubina conjugada y glutatión.²⁴ Se ha demostrado que la reducción en la captación basolateral de ácidos biliares se debe a la reducción en la expresión de NTCP, y la disminución en su secreción canalicular, a la reducción en la expresión de BSEP mediada por LPS.²⁵

El NTCP facilita la formación de bilis mediando el cotransporte senoidal Na⁺-taurocolato. Durante la colestasis inducida por sepsis existe una disminución en la captura de sales biliares dependiente de NCTP, así como un incremento en los niveles de óxido nítrico (NO) en los hepatocitos generado por los LPS mediante las sintasas inducibles de óxido nítrico en los hepatocitos y colangiocitos.²⁶

Schonhoff *et al.* utilizando hepatocitos humanos mediante el uso de nitroprusiato de sodio y S-nitrosocisteína como donadores de NO, demostraron que el NO inhibe la recaptura de taurocolato en estas células. El NO ejerce varios de sus efectos celulares al unirse a tioles reactivos en residuos de cisteína en una modificación postranslacional conocida como S-nitrosilación, de tal forma que la inhibición de la captura de taurocolato por el NO involucra la S-nitrosilación del NCTP.²⁶

Usando el modelo de hígado aislado de rata, Roelofsen *et al.* demostraron que la eliminación de bilirrubina conjugada y no conjugada mantiene su relación normal, lo que sugiere que no existe alteración en la glucuronización hepática de bilirrubina, sino en la secreción canalicular. En un modelo experimental de sepsis, Andrejko demostró que la interleucina-6 (IL-6) disminuye la expresión canalicular de NTCP, OATP y MRP-2 a través de la inducción del factor nuclear hepatocitario-1 α (HNF-1 α), el cual activa al transductor de señal y activador de transcripción-3 (STAT-3).²⁷ Además de estos cambios transcripcionales, la actividad de NTCP y MRP-2 se ve alterada por los cambios en su localización inducidos por el LPS, el cual induce el retiro de estos transportadores de la membrana mucho antes de alterar su transcripción.²⁸

La acción de citocinas proinflamatorias es de gran importancia en la secreción biliar ductal. El incremento en la producción de TNF- α , IL-1, IL-6 e INF- γ conduce a cambios en los mecanismos de transporte intracelulares en los colangiocitos.⁹ Spirli *et al.* evaluaron el efecto de estas citocinas en la secreción ductal de unidades aisladas de conductos biliares.²⁹ Su estudio demostró que ninguna citocina de forma aislada produjo cambios en la secreción ductal, sin embargo, la combinación de dos o más de cualquiera de estas citocinas condujo a una reducción significativa en la actividad de la adenilil ciclasa (AC), en la formación de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y en el intercambio de cloro dependiente e independiente de cAMP (mediado por el intercambiador de cloro/bicarbonato-2 [AE-2]). La reducción dependiente de cAMP es secundaria a la producción excesiva de óxido nítrico, inducida por sobreexpresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOs), lo cual produce un incremento en los radicales libres de NO inhibiendo a la AC y reduciendo los niveles de cAMP.³⁰

La reducción independiente de cAMP no es mediada por una reducción en la expresión de AE-2, sino por cambios postranscripcionales todavía no bien definidos. Los cambios inducidos por NO son paradójicos, ya que la exposición a niveles bajos de NO es he-

patoprotectora, mediante su antagonismo con vasoconstrictores, lo que permite mantener el gasto cardíaco y la presión de perfusión, previniendo así la apoptosis hepatocelular y la trombosis intravascular. La exposición excesiva a NO también produce alteraciones importantes en las uniones intercelulares en la membrana de los hepatocitos, ya que reduce la expresión de las proteínas zonula occludens-1, ocludina, conexina-26 y conexina-32, lo que podría contribuir a cambios en la secreción canalicular.^{31,32}

En conclusión, todos los procesos normales requeridos para la producción de bilis se hallan alterados en la CAS. A nivel de la membrana basolateral se reduce la captación de componentes de la bilis por reducción en la actividad y expresión de OATP y NTCP; las uniones intercelulares se ven alteradas por la producción excesiva de NO secundario a la exposición a LPS; la secreción de componentes de la bilis se reduce por la migración de los transportadores BSEP y MRP-2 en la membrana canalicular y por la disminución de su expresión, y por último, la secreción ductal de los colangiocitos se reduce por exposición excesiva a NO. Además el daño a la microcirculación generado por la formación de microtrombos secundario a la sepsis empeora la disfunción hepatocelular, que a su vez incrementa la colestasis.³³

Manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio

La CAS puede ocurrir antes, durante o días después de que los síntomas de la infección subyacente sean clínicamente aparentes y depende de la severidad de la infección.^{7,34} Los niveles séricos de bilirrubina conjugada suelen encontrarse entre 2 a 10 mg/dL, aunque se han informado niveles hasta de 50 mg/dL.³ Los niveles de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa suelen elevarse dos a tres veces por arriba del rango superior normal,^{34,35} mientras que los niveles de transaminasas suelen permanecer normales o elevarse una vez por arriba del rango superior normal.⁷ La elevación o persistencia de hiperbilirrubinemia indica infección activa y confiere mal pronóstico.³⁶ Aunque no suele emplearse de manera rutinaria para el diagnóstico, en la biopsia hepática se encuentra colestasis intracitoplasmática asociada con hiperplasia de células de Kupffer, con infiltrados portales mono o polimorfonucleares; aunque estos hallazgos no son patognomónicos.^{2,4,34,37}

La CAS tiene un gran variabilidad de presentaciones clínicas; el paciente prototipo es aquel hospitalizado en una UCI con infección y bacteriemia por microorganismos gramnegativos de origen

Cuadro 11.2. Factores asociados con la presentación de la colestasis asociada con sepsis.

Severidad de la sepsis
Duración de la sepsis
Localización de la sepsis (en particular intraabdominal)
Eficacia del tratamiento de la sepsis
Microorganismo involucrado (en especial bacilos gramnegativos)

Adaptado de: Gilroy R, Maillard ME. Cholestasis of sepsis. Best Practice & Research Gastroenterology. 2003;17:357-67.

usualmente extrahepático.² Existen ciertos factores asociados con la aparición de CAS, listados en el Cuadro 11.2. De acuerdo con las manifestaciones, se puede clasificar la presentación sindromática de la CAS como sigue.

226

Infecciones intraabdominales bacterianas por gramnegativos

La causa más frecuente de CAS son las infecciones intraabdominales por *E. coli*, que incluyen la presencia de pielonefritis, peritonitis, apendicitis, diverticulitis, también suceden por fiebre enteral por *Salmonella typhi*.

Otra causa intraabdominal son los abscesos hepáticos de cualquier etiología y la trombosis supurada de la vena porta, causada por diseminación desde un sitio de infección intraabdominal.³⁸

Infecciones extraabdominales

La neumonía adquirida en la comunidad es la infección más representativa de este grupo. La tasa hombre:mujer en pacientes que desarrollan colestasis en neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* es 10 a 1.³⁹

Pacientes en la unidad de cuidados intensivos

La CAS en pacientes en la UCI es un problema muy frecuente y de difícil diagnóstico, ya que suelen ser pacientes con inestabilidad hemodinámica, sometidos a tratamiento con fármacos hepatotóxicos, múltiples transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total.³⁹

Evaluación y diagnóstico diferencial

La evaluación de los pacientes infectados con CAS debe considerar tres aspectos fundamentales: 1) diagnósticos diferenciales que pueden explicar la ictericia; 2) condiciones que pueden tener un impacto negativo si se soslayan, y 3) alternativas terapéuticas disponibles.

En un paciente con diagnóstico establecido de sepsis, la aparición de ictericia debe hacer sospechar de la presencia de CAS. Sin embargo, cuando la ictericia es la manifestación inicial, se requiere de un alto índice de sospecha para su diagnóstico. La Figura 11.1 presenta un abordaje sugerido para pacientes con infección demostrada en los que se sospecha la presencia de CAS.

El diagnóstico diferencial de la CAS es amplio, debiendo ser considerada una condición de exclusión. El Cuadro 11.3 presenta las condiciones que deben ser contempladas dentro del diagnóstico diferencial. Dado que el pronóstico se ve afectado por el rápido reconocimiento y tratamiento de la causa de la colestasis, resulta primordial contemplar todos los aspectos que puedan contribuir a la ictericia, en especial en pacientes críticamente enfermos.

227

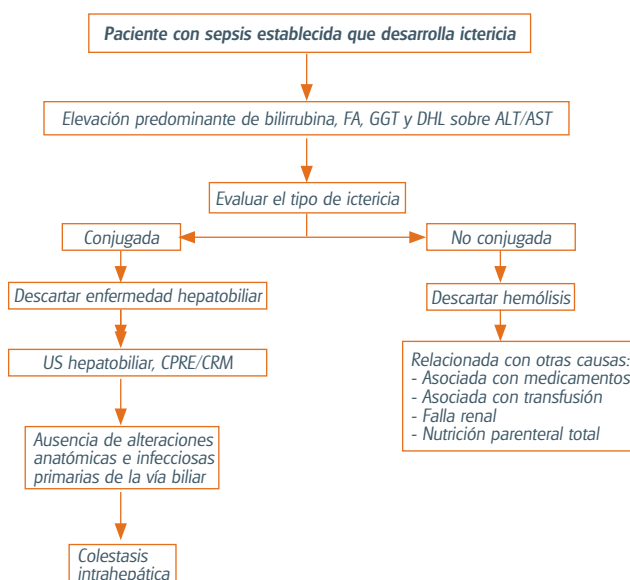


Figura 11.1. Abordaje de un paciente con sepsis demostrada que desarrolla ictericia.

(FA, fosfatasa alcalina; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gammaglutamiltranspeptidasa; DHL, deshidrogenasa láctica; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CRM, colangiografía magnética.)

Cuadro 11.3. Diagnóstico diferencial de la colestasis asociada con sepsis.

Enfermedad de vía biliar

- Colecistitis (colecistolitiasis/coledocolitiasis/yodo biliar/acalculosa)
- Colangitis infecciosa
- Colangitis esclerosante
- Obstrucción de vía biliar (litiasis/obstrucción de prótesis/tumor ampular o de páncreas/iatrogénica)

Enfermedad hepática

- Síndrome de Gilbert
- Hepatitis viral, alcohólica, tóxica
- Absceso hepático
- Hepatitis isquémica secundaria a inestabilidad hemodinámica
 - Choque
 - Paro cardiorrespiratorio
 - Falla cardíaca derecha

Hemólisis

- Secundaria a infección
- Secundaria a medicamentos
- Secundaria a múltiples hemotransfusiones

Medicamentos y toxinas hepatotóxicos

- Antibióticos (lista)
- Nutrición parenteral total
- Paracetamol

Adaptado de: Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology. 2007;45:230-41.

228

Los estudios estáticos convencionales de laboratorio valoran el daño hepatocelular, la función sintética o colestasis, proporcionando información respecto de aspectos diagnósticos, mientras su utilidad para valorar cambios rápidos en el flujo y la función hepática en el contexto del paciente críticamente enfermo es limitada.¹⁷

En contraste, estudios cuantitativos dinámicos de la función hepática, como la medición de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina, valoran específicamente la función metabólica y excretoria del hígado junto con la perfusión senosoidal al momento de su medición y podrían detectar disfunción hepática tempranamente en el curso del paciente críticamente enfermo.¹⁷

Tratamiento

El único tratamiento efectivo para tratar la CAS es la erradicación de la infección.^{7,34,40} En ausencia de sepsis, la colestasis que acompaña a una infección extrahepática suele ser leve, se resuelve con el tratamiento de la infección y no tiene significado pronóstico.⁷

Cuadro 11.4. Manejo de la colestasis asociada con sepsis.

Tratamiento de la infección

- Antibióticos
- Drenaje de abscesos
- Retiro de catéteres, drenajes o vías intravenosas
- Corrección de los desequilibrios de líquidos y/o electrolitos

Tratamiento específico

- Inicio temprano de la alimentación enteral
- Administración de ácido ursodesoxicólico
- Administración de glicina
- Administración de donadores de óxido nítrico (NO)
- Administración de N-acetilcisteína
- Administración de inmunoglobulinas

Adaptado de: Chand N, Sanyal A. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology. 2007;45:230-41.

229

En el escenario de sepsis, la aparición de colestasis confiere un pobre pronóstico ya que se asocia con un fenómeno de DOM. De este modo, es indispensable la rápida identificación así como la erradicación del foco infeccioso por medio de tratamiento médico o quirúrgico apropiado (Cuadro 11.4).

Control del foco infeccioso

Los antibióticos constituyen la primera línea de tratamiento y deben emplearse de forma temprana y agresiva acorde al sitio demostrado o probable de infección, una vez que se han obtenido muestras adecuadas para cultivo.⁴¹ Los antibióticos cuya eliminación sea biliar deben evitarse en lo posible (Cuadro 11.5). En caso necesario, ade-

Cuadro 11.5. Antibióticos asociados con la aparición de colestasis.

Colestasis aguda

- Eritromicina
- Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Amoxicilina/Ácido clavulánico
- Ketoconazol

Hepatitis colestásica

- Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Dicloxacilina
- Minociclina
- Nitrofurantoína
- Flucloxacilina

Adaptado de: Polson JE. Hepatotoxicity due to antibiotics. Clin Liver Dis. 2007;11:549-61.

más del manejo antimicrobiano se deberá remover el foco séptico por drenaje quirúrgico o retiro de drenajes y vías intravenosas, percutáneas o intracavitarias.⁴²

Terapia con glucocorticoides

Aunque empleados con mucha frecuencia en pacientes sépticos, se deben reservar para pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa o aquellos con estado de choque refractario a volumen.⁴³ En el contexto específico de los pacientes con CAS, además del efecto inmunomodulador se ha observado un efecto anticoléctásico por medio de la inducción de transportadores hepato biliares (MRP-2 y BSEP).²⁸

230

Nutrición

El ayuno prolongado y la alimentación parenteral tienen efectos metabólicos y endocrinos deletéreos, entre los que destacan la estasis intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y contractilidad vesicular disminuida, que puede contribuir a la formación de lodo biliar y estasis de la bilis. Cuando el intestino se encuentre íntegro y funcionando adecuadamente se debe preferir la nutrición enteral.³⁴

Tratamiento específico

El tratamiento específico con mayor experiencia sobre su empleo en la CAS es el ácido ursodesoxicólico (AUDC).⁴⁴ El AUDC ha sido empleado con éxito en diferentes síndromes colestásicos, entre ellos la colestasis asociada con nutrición parenteral total y la colestasis inducida por fármacos.⁴⁰ Aunque aún en experimentación, constituye la terapia específica con más experiencia; en la actualidad su eficacia es evaluada en estudios en curso.⁷

Por otra parte, la N-acetilcisteína (NAC) ha demostrado ser útil para corregir los efectos deletéreos mediados por lipopolisacárido, incluyendo la CAS.⁴⁵ A pesar de requerirse mayor evidencia para recomendar esta terapia, su empleo puede resultar útil en pacientes seleccionados con CAS.

Existen otras estrategias potencialmente útiles pero ante la falta de evidencia no pueden ser recomendadas para su uso generalizado. Éstas incluyen el empleo de glicina, donadores de óxido nítrico e inmunoglobulinas.⁴⁶⁻⁴⁹

Referencias

1. Garvin IP. Remarks on pneumonia biliosa. *South Med J.* 1837;1: p. 536.
2. Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Cholestasis of sepsis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(3): p. 357-67.
3. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(10): p. 946-59.
4. Lechner AJ, et al. Cholestatic liver injury increases circulating TNF-alpha and IL-6 and mortality after Escherichia coli endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1): p. 1550-8.
5. Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2000; 4(2): p. 357-85.
6. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1): p. 83-94.
7. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(10): p. 574-85.
8. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2): p. 186-94.
9. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003;83(2): p. 633-71.
10. Boyer JL, et al. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6): p. G1124-30.
11. Van Malenstein H, et al. Molecular analysis of sepsis-induced changes in the liver: microarray study in a porcine model of acute fecal peritonitis with fluid resuscitation. *Shock.* 2010;34(4): p. 427-36.
12. Recknagel P, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med.* 2012;9(11): p. e1001338.
13. Francis GA, et al. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2003;65: p. 261-311.
14. Bernstein J, Brown AK. Sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics.* 1962; 29: p. 873-82.
15. Hall EW, Parry EH. Lobar pneumonia with jaundice in adult Nigerians. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1963;57: p. 206-12.
16. Fong YM, et al. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest.* 1990;85(6): p. 1896-904.
17. Bhogal HK, Sanyal AJ. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;5: p. 87-96.
18. Bolder U, et al. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology.* 1997; 112(1): p. 214-25.

19. Roelofsen H, et al. Impaired hepatocanicular organic anion transport in endotoxemic rats. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 1): p. G427-34.
20. Kakyō M, et al. Molecular characterization and functional regulation of a novel rat liver-specific organic anion transporter rlst-1. *Gastroenterology*. 1999;117(4): p. 770-5.
21. Li N, et al. Down-regulation of mouse organic anion-transporting polypeptide 4 (Oatp4; Oatp1b2; Slc21a10) mRNA by lipopolysaccharide through the toll-like receptor 4 (TLR4). *Drug Metab Dispos*. 2004;32(11): p. 1265-71.
22. Blaschke TF, et al. Effects of induced fever on sulfobromophthalein kinetics in man. *Ann Intern Med*. 1973;78(2): p. 221-6.
23. Whiting JF, et al. Tumor necrosis factor-alpha decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. *Hepatology*. 1995;22(4 Pt 1): p. 1273-8.
24. Roelofsen H, et al. Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology*. 1994;107(4): p. 1075-84.
25. Geier A, et al. Cytokine-dependent regulation of hepatic organic anion transporter gene transactivators in mouse liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(5): p. G831-41.
26. Schonhoff CM, Ramasamy U, Anwer MS. Nitric oxide-mediated inhibition of taurocholate uptake involves S-nitrosylation of NTCP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(2): p. G364-70.
27. Andrejko KM, et al. Il-6 modulates sepsis-induced decreases in transcription of hepatic organic anion and bile acid transporters. *Shock*. 2007.
28. Kubitz R, et al. Regulation of the multidrug resistance protein 2 in the rat liver by lipopolysaccharide and dexamethasone. *Gastroenterology*. 1999;116(2): p. 401-10.
29. Spirli C, et al. Proinflammatory cytokines inhibit secretion in rat bile duct epithelium. *Gastroenterology*. 2001;121(1): p. 156-69.
30. Spirli C, et al. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes. *Gastroenterology*. 2003;124(3): p. 737-53.
31. Han X, et al. Increased iNOS activity is essential for hepatic epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(1): p. G126-36.
32. De Maio A, et al. Interruption of hepatic gap junctional communication in the rat during inflammation induced by bacterial lipopolysaccharide. *Shock*. 2000;14(1): p. 53-9.
33. Lescot T, et al. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2012;117(4): p. 898-904.
34. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2008;12(1): p. 151-72.
35. Franson TR, Hierholzer WJ, Jr., LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis*. 1985;7(1): p. 1-9.

36. Franson TR, et al. Serial bilirubin determinations as a prognostic marker in clinical infections. *Am J Med Sci.* 1989;297(3): p. 149-52.
37. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2004;24(1): p. 21-42.
38. Srivastava ED, Mayberry JF. Pyogenic liver abscess: a review of aetiology, diagnosis and intervention. *Dig Dis.* 1990;8(5): p. 287-93.
39. Zimmerman H. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology.* 1979;77(2): p. 362-74.
40. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007;45(1): p. 230-41.
41. Bochud PY, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 suppl): p. S495-512.
42. Marshall JC, et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 suppl): p. S513-26.
43. Sprung CL, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2): p. 111-24.
44. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6): p. 318-28.
45. Schaller G, et al. Effects of N-acetylcysteine against systemic and renal hemodynamic effects of endotoxin in healthy humans. *Crit Care Med.* 2007. 35(8): p. 1869-75.
46. Yang S, et al. Glycine attenuates hepatocellular depression during early sepsis and reduces sepsis-induced mortality. *Crit Care Med.* 2001;29(6): p. 1201-6.
47. Ito Y, et al. High doses of intravenous immunoglobulin G enhance Kupffer cell phagocytic function during the late phase of sepsis and endotoxemia in rats. *Shock.* 2000;13(6): p. 485-91.
48. Hoffman JN, et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte-endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion failure in normotensive endotoxemia. *Shock.* 2008; 29(1): p. 133-9.
49. Brown KM, et al. The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2): p. 261-9.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR RELACIONADA CON SEPSIS

Andrés Pimentel Álvarez

12

Introducción

235

Normalmente, la presión de la arteria pulmonar es cercana a una quinta parte de la presión sistémica. La vasculatura pulmonar en adultos y niños tiene una excelente reserva vasodilatadora y acomoda los aumentos en el flujo. Sin embargo, la vasculatura pulmonar, al igual que la vasculatura sistémica, puede responder patológicamente, en diferentes grados, a varios factores desencadenantes incluidas la presión, flujo, hipoxemia, toxinas y embolias, que pueden inducir la disfunción endotelial, la pérdida de elastancia, vasoconstricción del músculo liso, y la hipertrofia celular, que finalmente resulta en una disminución del diámetro de los vasos de resistencia, las arteriolas pulmonares e hipertensión pulmonar (HTP).

Los determinantes de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) incluyen el ventrículo derecho, el volumen sistólico y la distensibilidad de la arteria pulmonar principal y sus ramas. Los determinantes de la presión diastólica arterial pulmonar (PAPd) incluyen el tono de las arteriolas pulmonares, el tamaño del lecho vascular pulmonar (> 100 000 arteriolas pulmonares), la presión capilar pulmonar (PCW) o la presión oclusiva arterial pulmonar (POAP), que es reflejo de la presión venosa pulmonar, la presión auricular izquierda, función de la válvula mitral y la presión diastólica del ventrículo izquierdo.¹

Definición

La HTP comúnmente se define como una PAP sistólica o presión sistólica ventricular derecha (PSVD) > 40 mm Hg o PAP media

(MPa) > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el ejercicio. Los criterios adicionales para la HTP es una Pcuña < 15 mm Hg, y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood (también conocida como RU o unidades de resistencia).²

El VD normal puede adaptarse a un súbito flujo elevado, pero no a una súbita presión elevada, por más corta que ésta sea.³ El VD normalmente no puede incrementar y sostener una PAP media de 40 mm Hg durante más de un periodo breve.⁴

El diagnóstico de la HTP incluye la elevación de las presiones pulmonares y las características de gravedad, hallazgos asociados y los parámetros hemodinámicos. Esto requiere la medición de presiones, saturaciones de oxígeno venoso mixto, el gasto cardiaco y la evaluación de la función ventricular derecha. Un enfoque paso a paso para el diagnóstico de la HTP ha sido delineado por la American College of Chest Physicians (ACCP).⁵

Anatomía de la vasculatura pulmonar

Existe menos músculo liso en el vaso sanguíneo pulmonar comparado con el vaso sanguíneo sistémico y su pared es mucho más delgada, por ejemplo la arteria pulmonar posee sólo un tercio del grosor de la aorta. Las arterias pulmonares con un diámetro entre 100 a 1 000 micrómetros (μm) poseen una capa muscular en sus paredes y son denominadas arterias pulmonares activas. Las mayores a 1 000 μm se denominan arterias elásticas y carecen de capa muscular, los capilares pulmonares suelen considerarse como “tubos endoteliales” con escasa cantidad de músculo liso. Gracias a estas características, hacen que el circuito pulmonar posea una alta distensibilidad y pueda acomodar grandes volúmenes de sangre sin generar altas presiones.

La resistencia vascular al flujo es tan baja que la presión dentro de las arterias pulmonares es una sexta parte de la circulación sistémica (con una presión media en reposo de 15 mm Hg, sistólica de 25 mm Hg y diastólica de 8 mm Hg). Esto permite que el volumen minuto de sangre (gasto cardiaco [GC], 5 L/min) que fluye en los dos sistemas, pulmonar y sistémico, conectados en “serie”, sea el mismo. Cuando el GC aumenta a 25 L/min, la presión media pulmonar puede elevarse a sólo 20 mm Hg.

Hemodinamia pulmonar

Este componente es regido por la relación existente entre el flujo, la presión y la resistencia vascular dentro del pulmón. En forma semejante a un circuito eléctrico, estos componentes de la hemodinámica pulmonar están relacionados en la Ley de Ohm:

$$Q = \Delta P/R$$

donde Q es el flujo. El flujo es directamente proporcional al gradiente de presión (ΔP) entre las presiones arterial y venosa pulmonar; e inversamente proporcional a la resistencia vascular (R). Esta ecuación explica cómo la circulación pulmonar genera pequeñas elevaciones de la presión a pesar de que se produzcan grandes incrementos en el flujo. Se concluye que el factor más importante de la ecuación es la resistencia vascular: al aumentar la resistencia vascular pulmonar ocasiona una disminución en el flujo sanguíneo y la única manera de “acomodar” un aumento en el flujo pulmonar manteniendo baja la presión del circuito pulmonar, es disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares. Por eso, la circulación pulmonar se considera un sistema de alto flujo con bajas presiones y bajas resistencias.⁶

237

Cambios patológicos

El endotelio vascular es un tejido de lento rejuvenecimiento que rara vez se le observa en división celular. También se le considera como un tejido altamente sensible a hipoxia y a la exposición a citoquinas o endotoxinas. Estos factores originan que la célula endotelial sufra cambios fisiológicos como: 1) aumento en la permeabilidad vascular; 2) disminución de la producción de sustancias vasoactivas protectoras (prostaciclina, óxido nítrico) y, por consiguiente, se presente vasoconstricción; 3) incremento de la adhesión leucocitaria; 4) incremento de la proliferación de la células del músculo liso y de la íntima, y 5) promoción de la hipercoagulación. A pesar de que estas respuestas existan como mecanismos protectores, si los estímulos son demasiado poderosos, éstas se convierten en excesivas.⁷⁻⁹

Dentro de las múltiples acciones que realiza el endotelio vascular, en condiciones normales (regulación de la permeabilidad de membrana, transporte de lípidos, tono vasomotor; inflamación, integridad estructural de la pared vascular, sistema de coagulación, conservar un equilibrio de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios),¹⁰ destaca la de la regulación del tono

vascular pulmonar, al mantener un equilibrio constante entre factores vasoconstrictores y factores vasodilatadores. El desequilibrio entre dos factores se denomina: “disfunción endotelial pulmonar”, considerado como el origen de la HTP.¹¹

Normalmente, el endotelio vascular pulmonar mantiene un equilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, con ligero predominio de los primeros. Pero, al presentarse la disfunción endotelial pulmonar, se produce un desequilibrio entre las sustancias vasoactivas: por un lado existe un deterioro de la producción de vasodilatadores endógenos (óxido nítrico [NO] y prostaciclina) y por otro, un incremento en la producción de vasoconstrictores (endotelina-1), esto da origen a la vasoconstricción pulmonar. Este desequilibrio vasoactivo constituye la base fisiopatológica de las diversas estrategias terapéuticas de la hipertensión arterial pulmonar relacionada con sepsis (HTAPRS), que tratan de lograr un aumento del NO y de la prostaciclina disponibles, y/o una reducción de los efectos vasculares de la endotelina-1.¹²

Los cambios patológicos en cada segmento de la vasculatura pulmonar en la sepsis (arterias y arteriolas precapilares, capilar camas y poscapilares, venas pulmonares y vénulas) puede conducir al desarrollo de hipertensión pulmonar.

Según el tipo de vaso sanguíneo afectado, se puede dividir la HTP en dos tipos: arterial y venosa, lo que permite diferenciar los distintos orígenes fisiopatológicos de cada una de ellas. Por una parte, la hipertensión venosa pulmonar (HTVP) y la hipertensión capilar típicamente resultan de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, enfermedad cardíaca valvular, o rara vez, de trastornos venosos pulmonares idiopáticos. Los mecanismos de la HTAP incluyen tromboembolismo vascular, sepsis con disfunción del endotelio, hipoxia, vasoconstricción vascular pulmonar, remodelación, proliferación de músculo liso con o sin formación de la neointima y la trombosis *in situ*.¹³

Cambios fisiopatológicos

Es de destacar que el elemento más importante en la fisiopatología de la HTAPRS es la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), la cual es un reflejo fisiológico pulmonar clave cuyo objetivo es el de preservar el intercambio gaseoso, al dirigir el flujo sanguíneo pulmonar de las regiones no ventiladas a las regiones ventiladas del pulmón.¹⁴ Sin embargo, este reflejo fisiológico parece estar blo-

queado en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda (SIRA/LPA) humano.¹⁵

Por otra parte, de acuerdo con los estudios de Marshall, en pacientes con SIRA/LPA hay ausencia del estímulo de la PsO_2 para originar la VPH. La PsO_2 ^{27,28} depende de las presiones venosa mixta (PVO_2) y alveolar (PaO_2) [$PsO_2 = PVO_2^{0.38} \times PaO_2^{0.62}$]. En la mayoría de los pacientes con SIRA/LPA, el PsO_2 está más allá de su valor crítico (65 a 85 mm Hg, o 8.6 a 11.3 kPa), debido a que el gasto cardiaco (y de ahí el PvO_2) y la PaO_2 alveolar (debido al FiO_2 elevado utilizado) están frecuentemente elevados.^{16,17}

En el SIRA/LPA humano, tanto la VPH como la acumulación de fibrina intravascular contribuyen a la obliteración vascular pulmonar y por lo subsiguiente al desarrollo de la HTAPRS.¹⁸

La endotoxina juega un papel significativo en el desarrollo de hipertensión pulmonar durante la sepsis. Diversos estudios experimentales han demostrado que la endotoxina no sólo puede causar hipotensión sistémica sino también hipertensión pulmonar, junto con una disminución en la distensibilidad y un aumento de la resistencia del sistema respiratorio.¹⁹⁻²¹ De igual manera, se ha demostrado que los efectos hemodinámicos y respiratorios inducidos por la endotoxina son producidos realmente por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios y por el desequilibrio en la producción de NO y endotelina 1 (ET-1).^{22,23}

Contrario a sus efectos en la vasculatura sistémica, la endotoxemia no altera la respuesta vasoconstrictora en la circulación pulmonar y limita la relajación de la arteria pulmonar, originando HTP. La hipertensión pulmonar se desarrolla a pesar de la inducción de la iNOS en los miocitos de la arteria pulmonar y la inhibición no selectiva del NO deteriora la HTP y disminuye el GC. Por otra parte, en ratas endotóxicas, la inhibición selectiva de iNOS (con aminoguaniidina) aumenta en forma moderada la HTP, y también la sensibilidad de los vasos pulmonares a la angiotensina II o a la hipoxia.²⁴

Fisher²⁵ encontró que la inhibición no selectiva de NOS mejora la VPH y disminuye el cortocircuito en ovejas sépticas. La inducción de la iNOS protege contra la hipertensión pulmonar séptica, pero lo hace a expensas del deterioro de la VPH y de la relación ventilación/perfusión, produciéndose un incremento en el cortocircuito pulmonar. La administración simultánea de NO inhalado disminuye la HTP producida por la inhibición del NOS en algunos modelos animales de sepsis.

La hipoxia es considerada como la principal causa de HTP en enfermedades como apnea obstructiva del sueño, talasemia e hiper-

tensión pulmonar persistente del recién nacido. Se ha demostrado que la hipoxia aguda produce vasodilatación periférica, vasoconstricción pulmonar, incremento del GC y disminución de la presión arterial media (PAM). La VPH permite al cuerpo redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar lejos de regiones pulmonares poco ventiladas hacia regiones pulmonares bien ventiladas. Sin embargo, en la neumonía o sepsis con lesión pulmonar aguda, la VPH está deteriorada, produciendo que la sangre venosa circule a través de los pulmones sin ser oxigenada, lo que da origen a hipoxemia en humanos.

Se ha comprobado que el NO sirve como mecanismo contrarregulador de la VPH.²⁶ La VPH está deteriorada en pacientes con neumonía, sepsis o SIRA. Esta atenuación de la VPH produce un incremento del cortocircuito intrapulmonar y da origen a hipoxemia sistémica.^{27,28}

Se ha sugerido que la endotelina 1 juega un papel secundario en la patogenia de la VPH. La ET-1 es un péptido derivado del endotelio, de 21 aminoácidos, con propiedades de vasoconstrictor potente e inductor de la mitogénesis. Sus efectos son mediados a través de dos isoformas de receptores: ET_A y ET_B. El receptor ET_A, localizado en las células del músculo liso, produce vasoconstricción, mientras que el ET_B, ubicado en las células del endotelio vascular, produce vasodilatación a través de la liberación de NO y prostaciclina. Además, los receptores ET_B están presentes en las células del músculo liso vascular y producen vasoconstricción. Los niveles plasmáticos de ET-1 están elevados en sujetos expuestos a altitudes elevadas y son directamente proporcional a la presión arterial pulmonar e inversamente relacionado con la PaO₂.

En modelos animales, el bloqueo no selectivo de ET_A y el antagonismo específico de ET-1 atenúan la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia. Mientras que el antagonismo ET_B tiene mínimos efectos sobre la presión arterial pulmonar. Sin embargo, el papel de ET-1 en la vasoconstricción pulmonar hipóxica humana no ha sido del todo estudiada. La administración de ET-1 en humanos produce una respuesta hemodinámica bifásica: vasodilatación transitoria (observada mejor a bajas concentraciones de ET-1) seguida de vasoconstricción sostenida. Los datos indican que el bloqueo del receptor ET_A en humanos no evita la respuesta vasoconstrictora inducida por hipoxia aguda, confirmando el hallazgo de que la ET no contribuye a la vasoconstricción pulmonar durante hipoxia aguda.²⁹

Recientemente, se ha demostrado que las células de músculo liso vascular pulmonar y las células tipo I del cuerpo carotídeo portan la habilidad de sensar cambios en la PaO₂. Se ha comprobado

que la hipoxia en dichas células inhibe el flujo externo de potasio, produciendo despolarización y entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje.³⁰ También en esas células, los cambios en el estado redox de los canales de potasio sensibles al oxígeno pueden controlar el flujo de corriente, de tal forma que el canal se abre cuando se oxida y se cierra cuando se reduce. En las arterias pulmonares de rata, se han identificado dos canales de potasio sensibles al oxígeno, Kv2.1 y Kv1.5. En arterias sistémicas, la hipoxia produce una corriente de entrada a través de los canales de potasio dependientes de ATP y vasodilatación. La hipoxia profunda también dilata las arterias pulmonares por el mismo mecanismo.³⁰

En la LPA, se han descrito diferentes patrones de redistribución de flujo sanguíneo pulmonar bajo la aplicación de PEEP. El uso principal del PEEP es el de redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar hacia las zonas pulmonares más severamente lesionadas.³¹ En sujetos normales³² y en modelos experimentales de SIRPA, el PEEP no cambia la distribución del flujo sanguíneo, mientras que en el SIRA/LPA humano, se han descrito respuestas variables e impredecibles.³³

En animales experimentales, se ha demostrado que la infusión de endotoxina afecta drásticamente la función del ventrículo derecho (VD). En la fase muy temprana del choque séptico, el acoplamiento VD-vascular se conserva por un aumento de contractilidad del VD. Más tarde, el consumo de oxígeno del miocardio y costo de la energía de la contractilidad del VD se incrementa, que junto con la hipertensión pulmonar inducida por la endotoxina conduce a la disfunción e insuficiencia del VD.³⁴

El choque séptico produce una activación neurohormonal simpática que ocasiona un aumento en las RVP y un desarrollo subsecuente de eventos en el VD como: aumento en la impedancia al flujo de salida, disminución del llenado ventricular, sobrecarga de volumen y presión, dilatación ventricular, fenómeno de desviación hacia la izquierda del tabique interventricular, y finalmente falla ventricular derecha y gasto cardiaco bajo.

El aumento de la presión intraventricular derecha resulta en isquemia de la pared ventricular.³⁵ La regurgitación tricuspídea se desarrolla como resultado de la disfunción del VD y presagia un mal pronóstico.³⁶ La combinación de la disfunción sistólica del VD, la insuficiencia tricúspide severa, arritmias y disfunción ventricular izquierda causada por la interdependencia ventricular, contribuyen al gasto cardiaco bajo e hipotensión arterial en pacientes con hipertensión pulmonar.

Independiente de la causa subyacente de la hipertensión pulmonar, la vía final común para el deterioro hemodinámico y la muerte es *cor pulmonale* e insuficiencia del VD. Entre otros efectos adversos de importancia clínica de la insuficiencia cardiaca derecha es el desarrollo de la hipertensión venosa sistémica, que conduce a la congestión concomitante de órganos viscerales y la disfunción.

Diagnóstico de HTAPRS

242

El punto clave en el establecimiento del diagnóstico oportuno de la HTAPRS es el de mantener un nivel alto de sospecha de la misma. Debido a que la presentación clínica, el examen físico, el ECG y la radiografía de tórax pueden sugerir una circulación pulmonar anormal, carecen de suficiente exactitud para confirmarla dado que son inespecíficos y su diagnóstico puede pasar inadvertido.

La HTAPRS se caracteriza por dos fases: en la fase inicial existe una constricción de las arterias pulmonares proximales y en la segunda, una dilatación de la vasculatura pulmonar distal, pero finalmente existe un predominio de la vasoconstricción pulmonar, perpetuada por hipoxia.³⁷ Desafortunadamente, la HTAPRS por lo general se reconoce sólo cuando el paciente presenta signos evidentes de insuficiencia progresiva del VD, y durante el monitoreo hemodinámico mediante ecocardiograma o el cateterismo de la arteria pulmonar. En muchos casos no se diagnostica HTAPRS y su tratamiento comienza sólo después de que muchas complicaciones se han desarrollado. Se enfatiza que la evaluación de la PAP, del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares pulmonares mediante el cateterismo arterial pulmonar y/o ecocardiografía, son cruciales para el manejo óptimo de los pacientes con HTAPRS.³⁸ Existen diferentes maneras de realizar el diagnóstico de HTAPRS: ecocardiograma y gasometría.

Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico (ETT) se puede realizar en la cama en los pacientes inestables y con la información obtenida se puede realizar una estimación de las presiones y los volúmenes de cada cámara cardiaca y la competencia de cada válvula.

La PSVD se calcula con base en el pico doppler derivado de la velocidad de regurgitación tricúspide sistólica (RTs), y es igual a la PAP

sistólica (PAPs) en ausencia de cualquier obstrucción del tracto de salida del VD. Cualquier PSVD superior a 40 mm Hg representa hipertensión pulmonar, pero esta medida debe interpretarse en el contexto de otra información. Una PSVD mayor de 80 a 90 mm Hg sugiere enfermedad crónica, ya que el VD en la etapa aguda no puede generar presiones muy altas. Otras características ecocardiográficas de HTP incluyen hipocinesia del VD, dilatación de la aurícula y ventrículo derechos, dilatación del anillo tricúspide con regurgitación tricuspídea, e inclinación sistólica anormal del tabique interventricular hacia el VI causando un VI en forma de “D”.³⁹

Cualquier anomalía o crecimiento de la aurícula izquierda puede sugerir elevación de presión venosa pulmonar, parecido a lo que ocurre en la hipertrofia del VI, pero un patrón de crecimiento de aurícula izquierda no es específico y puede reflejar el crecimiento de la aurícula derecha. El típico hallazgo ST-T en las derivaciones precordiales del lado derecho y derivadas inferiores, en la hipertrofia de VD con “*strain*” son similares a los que se ven en el IM inferior e isquemia anterior, y deben ser interpretadas en el contexto de alguna otra información disponible.⁴⁰

Gasometría arterial y pruebas de función pulmonar

La hipoxemia es común en la HTAPRS, se acompaña de un aumento de la ventilación minuto y $p\text{CO}_2$ normales o bajos. El origen de esta hipoxemia es multifactorial, resultante de la desigualdad de la relación ventilación-perfusión, pérdida de volumen de lecho vascular, disminución del gasto cardíaco y, en algunos casos, con cortocircuitos intracardiacos o asociado con neumopatía intersticial. Ni el contenido global de oxígeno ni el gradiente de oxígeno alveolar-arterial (Aa) son de utilidad en el diagnóstico de HTP ni tampoco para distinguir sus diversas causas. Una excepción es cuando el oxígeno al 100% no cambia la tensión arterial de oxígeno, lo cual sugiere un cortocircuito intracardíaco.⁴¹

Electrocardiograma

En la HTAPRS se puede encontrar hipertrofia/dilatación ventricular derecha (87%) y desviación del eje hacia la derecha (79%). Las características de hipertrofia ventricular derecha sugestiva de HTAP son onda R alta y onda S pequeña (relación R/S de 0.1) en V₁, onda S larga y onda R pequeña (relación R/S = 1) en V₅ o V₆,

complejo qR en V1 y complejo rSR en V1. Aunque es un estudio considerado como inespecífico para sepsis.⁴²

Radiografía de tórax

Al igual que el ECG, en todos los pacientes con sepsis se debe realizar una radiografía de tórax. Las características radiográficas principales de HTAP son atenuación de marcas periféricas atenuadas, alargamiento de las sombras de la arteria pulmonar y del hiliar pulmonar, y oscurecimiento del espacio retroesternal en la vista lateral, debido al aumento del tamaño de la auricular derecha. Al demostrarse, un aumento del índice torácico hiliar (relación de la línea horizontal medida desde la línea media de la primera división de la arteria pulmonar dividida entre el diámetro transversal torácico máximo) mayor de 38%, es altamente sugestivo de HTAP, pero esto no se relaciona con el grado de elevación de la HTAP.^{43,44}

244

Catéter arterial

Además de corroborar la presencia de hipoxemia y/o retención de CO₂ mediante gasometría arterial, éste facilita el cálculo de parámetros ventilatorios y hemodinámicos, incluidas las resistencias vasculares pulmonares.

Catéter de flotación pulmonar

Como parte del monitoreo hemodinámico de pacientes con sepsis, se utiliza el catéter de flotación pulmonar y se realiza la determinación frecuente de las RVP. Por definición, HTAP está presente cuando la PAP media es mayor de 20 a 25 mm Hg.⁴⁵ Sin embargo, en la mayoría de los estudios, no existe una correlación lineal entre la elevación de las RVP y el incremento de la PAP. Además, Sibbald *et al.*⁴⁶ han sugerido una ambigüedad de la fórmula para calcular la RVP y en su lugar han propuesto un método más apropiado de expresar la resistencia al flujo de la sangre pulmonar como “Gradiente PAd-PCP” (gradiente presión final diastólica de la arteria pulmonar y presión cuña pulmonar) que es la resistencia al flujo de sangre al final de la diástole. Dicho gradiente es independiente tanto del flujo (índice cardiaco) como de las presiones de llenado

del VI (presión cuña pulmonar) en pacientes con sepsis, pero está directamente relacionado con el grado de desaturación arterial de oxígeno y la concentración de hidrogeniones. La presencia de gradiente PAd-PCP muy alto (> 5 mm Hg) se asocia con pronóstico muy pobre y con mayor alteración en el intercambio gaseoso, lo que se traduce como una disfunción pulmonar severa y mayor aumento de las RVP.

En el mismo estudio, se sugirió que el sitio de vasoconstricción activa se encuentra en las arteriolas musculares pulmonares, distales a las arterias elásticas y proximales a la aurícula izquierda. Figueras *et al.*⁴⁷ concluyó que los cambios observados en la hemodinámica pulmonar eran producidos por factores diferentes a la acidosis o la hipoxia, y que la HTAP es un fenómeno activo más que pasivo.

Tratamiento

Se ha estudiado una gran variedad de medicamentos y sus rutas de administración, para tratar de disminuir o erradicar la HTAPRS. Sin embargo, quedan muchas interrogantes: ante la presencia de HTAPRS, ¿el pronóstico es modificable con tales terapias? ¿Se logra reducir el porcentaje de mortalidad? Si es así, ¿cuál es el descenso significativo (5, 10, 15 o 20 mm Hg) en la PAOP que logra disminuir dicha mortalidad? ¿Están justificadas dichas terapias, desde el punto de vista costo-beneficio, al momento de implementarlas al paciente? ¿Se cuenta con suficiente información basada en evidencia para favorecer una determinada terapia con respecto a otra?

Como corolario, se han intentado terapias que restablezcan la VPH, y contrarrestar la hipoxia al combinar vasodilatadores inhalados para vasodilatar las regiones pulmonares más sanas y vasoconstrictores intravenosos para vasocontraer las regiones pulmonares más afectadas.

Al establecerse la hipoxemia aguda, la terapia con oxígeno es la más efectiva para restablecer la línea basal fisiológica. Sin embargo, el oxígeno solo es insuficiente para vencer los mecanismos responsables de la hipoxemia y la vasoconstricción pulmonar asociada. Los vasodilatadores son los agentes que suelen utilizarse para disminuir la resistencia vascular pulmonar. No obstante, se exige que sus efectos sean limitados a la vasculatura pulmonar sin producir efectos en la vasculatura periférica o función cardíaca, estas últimas ya deprimidas por el proceso séptico.

Óxido nítrico

Se ha demostrado que el efecto más importante de la sepsis sobre el endotelio pulmonar es la reducción de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico, lo cual disminuye la producción local de óxido nítrico (NO). El NO posee diversas funciones vasculares importantes: 1) potente vasodilatador pulmonar; 2) inhibidor selectivo de la proliferación del músculo liso vascular pulmonar, y 3) antagonista de la activación y agregación de plaquetas y leucocitos. Junto con el péptido natriurético auricular (PNA) modulan la resistencia vascular pulmonar a través del GMP cíclico.^{48,49}

El NO tiene un vida media corta y se ha administrado en forma inhalada con el objetivo de reducir la resistencia vascular pulmonar sin afectar la resistencia vascular periférica ni la función cardíaca. También, el NO disminuye la producción de citocinas inflamatorias por los macrófagos pulmonares y microcirculación. Se le ha utilizado en diferentes concentraciones (1.25 a 80 ppm) y se han obtenido diferentes resultados en relación con su toxicidad (ya que aumenta la producción de óxidos nitrogenados, radicales hidroxilo, peroxinitrito, pero sobre todo aumenta la concentración de metahemoglobina sérica). Sin embargo, esta última se considera una complicación rara a las concentraciones utilizadas en la práctica clínica. Otros inconvenientes con el uso de NO son la formación de tolerancia, costo y un sistema complicado de administración al paciente.

Alternativas experimentales

Se han realizado excelentes revisiones bibliográficas acerca de ello,⁵⁰ describiendo la utilización de las siguientes sustancias activas en la HTAPRS: L-arginina,⁵¹⁻⁵² O-nitrosoetanol (ENO),⁵³ NOatos,⁵⁴⁻⁵⁷ adrenomedulina,⁵⁸⁻⁶⁰ levosimendán,^{61,62} 4-aminopiridina,⁶³ analgesia peridural torácica,⁶⁴ inhibidores de la cinasa de RHO,⁶⁵⁻⁶⁷ inhibidores de la p38 MAPK,^{68,69} inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafil y tadalafil),⁷⁰⁻⁷³ péptido natriurético auricular,⁷⁴ bosentán,⁷⁵ β 2-agonistas.⁷⁶

Referencias

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 suppl S):S5–12.
2. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 suppl S):40S–7.)
3. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology*. 2003 Dec;99(6):1415-32.
4. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005 Feb;16(1):13-8.
5. McGoon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(suppl 1):S14–34.
6. Caraballo J, Trejo H. Circulación pulmonar. En: Bases fisiológicas de la práctica médica. México: Edit. Médica Panamericana; 14^a ed.: pp 183-191
7. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003; 361 (9368): 1533–44.
8. Strauss WL, Edelman JD. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;127–42.
9. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension *Clin Chest Med*. 2007:43–57.
10. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9):1072–7.
11. Chen YF, Oparil, S. Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed. *Amer J Med Sci*. 2000;320:223-32.
12. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425-36.
13. Humbert M, Morrell NW, Archer SL. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 suppl S): S13–24.
14. Cutaia M, Rounds S. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiologic significance, mechanism and clinical relevance. *Chest*. 1990;97:707-18.
15. Shuster DP, Anderson C, Kozlowski J. Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med*. 2002;43:863-70.
16. Marshall C, Marshall BE. Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*. 1983;55:711-6.
17. Marshall BE, Marshall C. A model for hypoxic constriction of the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*. 1988;64:68-77.
18. Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2003;21:720–7.

19. Albertini M, Ciminaghi B, Mazzola S. Improvement of respiratory function by bosentan during endotoxic shock in the pig. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001;65:103–8.
20. Vito L, Dennon RC, Weisel RP. Sepsis presenting as acute respiratory insufficiency. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;138: 896-900.
21. Clones GHA, Farrington GH, Zushneid W. Circulating factors in the etiology of pulmonary insufficiency and right heart failure accompanying severe sepsis (peritonitis). *Ann Surg*. 1970;171:663-78.
22. Wort SJ, Evans TW. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *Br Med Bull*. 1999;55:30–48.
23. Albertini M, Ciminaghi B, Mazzola S. Improvement of respiratory function by bosentan during endotoxic shock in the pig. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001;65:103–8.
24. Greene R, Zapol WM, Snider MT. Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124:593-601.
25. Fischer SR, Deyo DJ, Bone HG. Nitric oxide synthase inhibition restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:833-9.
26. Jonson W, Noria A, Garret L. Contribution of endothelin to pulmonary vascular tone under normoxic and hypoxic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H568-75.
27. Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res*. 2007;43: 117–37.
28. Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. *Intensive Care Med*. 1994;20:291-7.
29. Blaise G. “The endothelium at rest” in *The relationship between coagulation, inflammation and endothelium-A pyramid towards outcome*. Society of Cardiovascular Anesthesiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: pp 31-78.
30. Weir EK, Archer SL, Souil E. Molecular identification of the role of voltage-gated K channels, Kv1.5 y Kv2.1 in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrana potencial in rat pulmonary artery myocytes. *J Clin Invest*. 1998;101:2319-30.
31. Schuster DP, Howard DR. The effects of positive end-expiratory pressure on regional pulmonary perfusion during acute lung injury. *J Crit Care*. 1994;9:100-10.
32. Chang H, Lai-Fook SJ, Dominio KG. Ventilation and perfusion distribution during altered PEEP in the lung in the left lateral decubitus posture with unchanged tidal volume in dogs. *Chin J Physiol*. 2006;49:74-82.

33. Ralph DD, Robertson HT, Weaver LJ. Distribution of ventilation and perfusion during positive end- expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev. Resp Dis.* 1985;131:54-60.
34. Lambermont B, Kolh P, Detry O. Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res.* 2003;59:412-8.
35. Via G, Braschi A. Pathophysiology of severe pulmonary hypertension in the critically ill patient. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70:233-7.
36. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:405-9.
37. Lambermont B, Ghuysen A, Kolh P. Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res.* 1999;41:275-81.
38. Castelain V, Chemla D, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Feb 1;165(3):338-40.
39. Bossone E, Duong-Wagner T, Paciocco G. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(8):655-62.
40. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78(4):469-73.
41. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected pulmonary embolism. *Chest.* 1996;109:78-81.
42. McGoon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1):S14-34.
43. Bull TM. Physical examination in pulmonary arterial hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension.* 2005;4(3):6-10.
44. McGoon M, Gutterman D, Steen V. *Ibidem.*
45. Rodriguez RM, Pearl RG. Pulmonary hypertension and major surgery. *Anesth Analg.* 1998;87:812-5.
46. Sibbald WJ, Paterson NAM, Holliday RL. Pulmonary hypertension in sepsis. Measurement by the pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest.* 1978;73:583-91.
47. Figueras J, Stein L, Diez V. Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients. *Chest.* 1976;70:466-72.
48. Lorente JA, Landi L, Renes E. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med.* 1993;21:759-67.
49. Morrell ED, Tsai BM, Crisostomo PR. Experimental therapies for hypoxia-induced pulmonary hypertension during acute lung injury. *Shock.* 2006;25:214-26.
50. Mitani Y, Maruyama K, Sakurai M. Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Circulation.* 1997;96:689-97.

51. Nagoya N, Uematsu M, Oya H. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:887-91.
52. Moya MP, Gow AJ, McMahon TJ. S-nitrosothiol repletion by an inhaled gas regulates pulmonary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5792-7.
53. Jacobs BR, Smith DJ, Zingarelli B. Soluble nitric oxide donor and surfactant improve oxygenation and pulmonary hypertension in porcine lung injury. *Nitric Oxide.* 2000;4: 412-22.
54. Jacobs BK, Brill R, Ballard ET. Aerosolized soluble nitric oxide donor improves oxygenation and pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1536-42.
55. Brill R, Jacobs BK, Smith DJ. Aerosolization of novel nitric oxide donors selectively reduce pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 1998;26:1390-6.
56. Schutte H, Grimminger F, Otterbein J. Efficiency of aerosolized nitric oxide donor drugs to achieve sustained pulmonary vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282:985-94.
57. Ertmer C, Morelli A, Rehberg S. Exogenous adrenomedullin prevents and reverses hypodynamic circulation and pulmonary hypertension in ovine endotoxaemia. *Br J Anaesth.* 2007;99:830-6.
58. Lawson SM. Inhaled alternatives to nitric oxide. *Crit Care Med.* 2005;S188-95.
59. Eguchi S, Hirata Y, Iwasaki H. Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.* 1994;135:2454-8.
60. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:375-83.
61. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E. Effects of levosimendan, a novel inotropic Ca-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:2185-93.
62. Spöhr F, Busch CJ, Reich C. 4-aminopyridine restores impaired hypoxic pulmonary vasoconstriction in endotoxemic mice. *Anesthesiology.* 2007;107:597-604.
63. Lauer S, Freise H, Fischer L. The role of thoracic epidural analgesia in receptor-dependent and receptor-independent pulmonary vasoconstriction in experimental pancreatitis. *Anesth Analg.* 2007;105:453-9.
64. Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. *J Mol Med.* 2002;80:629-38.
65. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res.* 2004;94:385-93.
66. Laufs U, Marra D, Node K. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(kip1). *J Biol Chem.* 1999;274:21926-31.

67. Yamboliev IA, Hedges JC. Evidence for modulation of smooth muscle force by the p38MAP kinase in smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H1899-907.
68. Jin N, Hatton N, Swartz RA. Hypoxia activates jun-N-terminal kinase, extracellular signal-regulated protein kinase, and p38 kinase in pulmonary arteries. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000;23:593-601.
69. Michelakis E, Tymchak W, Lien D. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002;105:2398-2403.
70. Ghofrani HA, Voswinckel R. Difference in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1488-96.
71. Palmieri EA, Affuso F, Fazio S. Tadalafil in primary pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2004;141:743-4.
72. Hoeper MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: current and future drugs. *Drugs*. 2005;65:1337-54.
73. Bindels AJGH, Van der Hoeven JG. Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2001;5:151-7.
74. Chen SJ, Chen YF, Meng QC. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol*. 1995;79:2122-31.
75. Perkins GC, McAuley DF. Bench-to-bedside review: β -2 Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2004;8:25-32.
76. Tsokos M, Pute T, Paulsen F. Pulmonary expression of vascular endothelial growth factor in sepsis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:331-5.

REANIMACIÓN DEL CHOQUE SÉPTICO DE ACUERDO CON OBJETIVOS

Jesús Ojino Sosa García
Raúl Carrillo Esper

13

Introducción

253

En el año 2004 se publicó la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), un esfuerzo internacional para concientizar a los profesionales de la salud en todo lo relacionado con el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, y mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis grave y choque séptico. Desde su publicación la SSC estableció como objetivo lograr una disminución de 25% de la tasa de mortalidad a nivel mundial en los próximos 5 años posteriores a su publicación.¹

La reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos, se estableció desde la primera publicación de la SSC, la cual consiste en dos fases según el tiempo, y cada una contiene una serie de intervenciones denominadas paquetes terapéuticos (*bundles*) que si se aplican de manera temprana y oportuna impactan de manera significativa en la evolución y el pronóstico de los pacientes.¹

La sepsis grave y el choque séptico afectan a 1.8 millones de pacientes cada año en el mundo, lo cual no refleja la realidad en cifras, ya que el número global está subestimado debido a que en países de medianos y bajos ingresos no cuentan con los servicios de microbiología necesarios para medir el impacto de la infección.²

Como ya se mencionó, en Estados Unidos la incidencia de sepsis grave es de 751 000 casos al año (tres casos por cada 1 000 pacientes y 2.26 casos por 100 egresos hospitalarios), de los cuales 383 000 (51.1%) recibieron manejo en una UCI. La incidencia incrementó más de 100 veces con la edad (0.2/1 000 en niños y 26.2/1 000 en mayores de 85 años de edad). La mortalidad fue de 28.6% o 215 000 muertes a nivel nacional, la cual aumentó con la edad, de 10% en niños a 38.4% en mayores de 85 años.³

En México, la incidencia de sepsis es de 11 183 casos (27.3%), con una tasa de mortalidad de 30.4%. En 60% de las UCI privadas y en 40% de las públicas se tenía conocimiento de la SSC ($p < 0.05$), y 50% de ambas se apegaban a los protocolos de reanimación dirigido por objetivos. Los costos de atención de los enfermos con sepsis son elevados, en las UCI públicas los gastos ascendieron a 600 mil pesos por paciente y en las UCI privadas de 1 870 000 pesos (ver más adelante).⁴

El objetivo del siguiente estudio es dar a conocer a los profesionales de la salud las actualidades en la reanimación de los pacientes con choque séptico de acuerdo con objetivos, su impacto en mortalidad, días de estancia en UCI y hospitalización, así como también el impacto económico con el adecuado aprovechamiento de los recursos humanos y materiales.

El diagnóstico es parte fundamental para la identificación y clasificación de los pacientes con sepsis grave o choque séptico, ya que de ello dependerá el tratamiento a establecer. La guía de la SSC establece diferentes intervenciones basadas en la mejor evidencia científica disponible con el objetivo central de disminuir la mortalidad en 25% en los pacientes con sepsis grave y choque séptico. (Véase el Capítulo 19 para más información en detalle.)^{1,5,6}

En el tratamiento de los pacientes con sepsis grave y choque séptico, la actualización más reciente de la guía SSC recomienda llevar a cabo tres estrategias fundamentales para la reanimación de acuerdo con objetivos:⁶

- a) *Reanimación inicial y control de la infección (Cuadro 13.1)*
- b) *Soporte hemodinámico y terapia adjunta (Cuadro 13.2)*
- c) *Terapia de soporte (Cuadro 13.3)*

La SSC propone la implementación de paquetes terapéuticos o “bundles” con la finalidad de llevar a cabo una reanimación del paciente con choque séptico de acuerdo con objetivos, bajo el fundamento de que con la aplicación de intervenciones de manera conjunta se obtienen mejores resultados que de forma individual (véase el Capítulo 19).

La guía SSC de 2008 estableció paquetes de manejo en el tratamiento del paciente con sepsis grave, calificándolos en dos grupos de acuerdo al objetivo y tiempo de implementación.⁵

- a) *Paquete de reanimación en sepsis*
- b) *Paquete de manejo en sepsis*

Véase “Objetivos en el manejo de la sepsis”, Capítulo 3, para información en detalle.

Cuadro 13.1. Reanimación inicial y control de la infección.

Intervención	Grado de recomendación
A. Reanimación inicial	
1. Metas de reanimación durante las primeras 6 h	
a) PVC 8 a 12 mm Hg	
b) PAM \geq 65 mm Hg	
c) Gasto urinario \geq 0,5 mL/kg/h	
d) SvO ₂ central o SvO ₂ mixta de 70 o 65%, respectivamente	1C
2. En pacientes con niveles elevados de lactato el objetivo de la reanimación es su normalización	2C
B. Evaluación de sepsis	
C. Diagnóstico	
1. Toma apropiada de cultivos antes de la terapia antimicrobiana, si no hay retraso significativo (> 45 min) en el inicio de los antibióticos	1C
2. Estudios de imagen lo más pronto posible para confirmar la fuente potencial de infección	UG
D. Terapia antimicrobiana	
1. Administración de antimicrobianos efectivos vía endovenosa dentro de la primera hora de diagnóstico del choque séptico, y de sepsis grave sin choque séptico como meta terapéutica	1B 1C
E. Control de la fuente	
F. Prevención de la infección	

Fuente: modificada de Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.

255

Cuadro 13.2. Soporte hemodinámico y terapia adjunta.

Intervención	Grado de recomendación
G. Fluidoterapia en sepsis grave	
1. Los cristaloides son de primera elección para la fase de reanimación	1B
2. No utilizar hidroxietil almidón para la fase de reanimación	1B
3. Se recomienda administrar albúmina en la fase de reanimación cuando se ha utilizado gran cantidad de cristaloides	2C
H. Vasopresores	
1. El objetivo de la terapia inicial con vasopresores es para mantener una PAM de 65 mm Hg	1C
2. La norepinefrina es el vasopresor de primera elección	1B
I. Inotrópicos	
1. Iniciar terapia inotrópica en presencia de a) disfunción miocárdica manifestada por elevación de las presiones de llenado cardíaco y gasto cardíaco bajo, o b) signos de hipoperfusión, después de una adecuada depleción de volumen intravascular y PAM	1C
J. Corticoesteroides	
1. En pacientes con choque séptico con estabilidad hemodinámica (reanimación hídrica y terapia vasopresora adecuada) no se recomienda el uso de hidrocortisona intravenosa. En caso contrario, se sugiere la administración de hidrocortisona a dosis de 200 mg por día	2C
2. En pacientes tratados con hidrocortisona, ésta debe ser desescalada una vez que los vasopresores no sean requeridos	2D

Fuente: modificada de Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.

Cuadro 13.3. Recomendaciones: Terapia de soporte.

Intervención	Grado de recomendación
K. Administración de hemoderivados	
1. Una vez resuelta la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias extenuantes (isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o cardiopatía isquémica) se recomienda transfundir concentrados eritrocitarios sólo cuando la concentración de hemoglobina disminuye < 7 g/dL con el objetivo de mantenerla 7 a 9 g/dL en adultos	1B
L. Inmunoglobulinas	
M. Selenio	
N. Ventilación mecánica en pacientes con SIRA inducido por sepsis	
O. Sedación, analgesia y bloqueadores neuromusculares	
P. Control de la glucosa	
Q. Terapia de reemplazo renal	
R. Administración de bicarbonato	
S. Tromboprofilaxis	
T. Prevención de úlceras de estrés	
U. Nutrición	
V. Establecer objetivos de cuidado	

Fuente: modificada de Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.

256

La evidencia científica actual ha demostrado que el pronóstico de los enfermos con sepsis grave y choque séptico ha mejorado a través del tiempo, gracias a la implementación de un conjunto de intervenciones denominadas paquetes terapéuticos o “*bundles*” que impactan de manera positiva en la supervivencia de los pacientes, y a un óptimo aprovechamiento de los recursos, por lo que actualmente se recomienda la implementación de medidas de reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos.

Impacto en la mortalidad de la reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos

El éxito de un proyecto depende en gran parte de los procesos de difusión e implementación, sin embargo, lo más importante para lograr el objetivo es el apego de los profesionales de la salud a sus lineamientos. Las guías de práctica clínica son herramientas de gran utilidad en el momento de la toma de decisiones en salud, ya que están elaboradas

con un rigor metodológico que sólo permite emitir recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia científica disponible.

El objetivo de la primera publicación de la SSC fue lograr una disminución en la tasa de mortalidad de 25% en los pacientes con sepsis grave y choque séptico a nivel internacional a través de su difusión, implementación y apego a sus recomendaciones.¹

El apego e impacto de la reanimación de pacientes con choque séptico de acuerdo con objetivos ha sido evaluada en diferentes estudios clínicos, demostrando un impacto positivo en el pronóstico de los enfermos con choque séptico.

Gao⁷ realizó un estudio observacional para determinar la tasa de apego a los paquetes terapéuticos o “bundles” a las 6 y 24 h, los cuales fueron adoptados de la SSC y medir su impacto en la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave o choque séptico. El apego a los paquetes terapéuticos a las 6 h fue de 52%, de tal manera que comparado con los que no se apegaron la tasa de mortalidad hospitalaria se incrementó dos veces más (49 vs. 23%, RR 2.12; IC 95%, 1.20-3.76, p 0.01). El apego a los “bundles” a las 24 h fue de 30%, por lo cual la tasa de mortalidad hospitalaria se incrementó en el grupo de no apego (29 vs. 50%), con un aumento del riesgo de muerte de 76%, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.76; IC 95%, 0.84-3.64, p 0.16).

La implementación de los paquetes terapéuticos integrados por la medición de la presión venosa central (PVC)/ SvO₂ central, administración de antibióticos de amplio espectro dentro de las primeras 4 h, terapia temprana dirigida por metas dentro de las primeras 6 h, administración de esteroides en pacientes con vasopresores o sospecha de insuficiencia suprarrenal y monitoreo de la depuración de lactato; como indicador de calidad en los pacientes con sepsis grave o choque séptico. El apego al “bundle” incrementó de cero a 51.2% al final del periodo del estudio. Durante la estancia en el departamento de emergencias, los pacientes que recibieron atención basada en “bundles” se monitoreó la PVC/SvO₂ (100% vs. 64.8%, p < 0.01), la administración de antibióticos fue mayor (100 vs. 89.7%, p 0.04), así como las dosis de esteroides (29.9% vs. 16.2%, p 0.01) comparado con los pacientes que no completaron los paquetes terapéuticos. En un análisis multivariado, se demostró que la terapia temprana dirigida por metas se asoció de manera significativa con disminución de la mortalidad (OR 0.36; IC 95%, 0.17-0.79, p < 0.01). La mortalidad hospitalaria fue menor en pacientes que completaron los “bundles” vs. los que no (20.8% vs. 39.5%, p < 0.01).⁸

En el 2010, con la finalidad de establecer una iniciativa de mejora continua en la práctica clínica, se llevó a cabo la difusión e implementación de la guía SSC en la UCI y en los servicios de emergencias de diferentes hospitales de Estados Unidos, Europa y América del Sur, donde se evaluó el apego a los paquetes terapéuticos dentro de las primeras 6 h (“bundle de reanimación”) y 24 h (“bundles de manejo”). En cuanto al apego al “bundle de reanimación”, incrementó de manera lineal de 10.9% en el primer trimestre a 31.3% al final del octavo trimestre ($p < 0.0001$). El apego a los “bundle de manejo” inició de 18.4% en el primer trimestre, incrementando a 36.1% al final de los dos años de implementación ($p 0.008$). La tasa de mortalidad hospitalaria no ajustada disminuyó de 37 a 30.8% en el periodo de seguimiento de dos años ($p 0.001$). El riesgo relativo de mortalidad ajustada mejoró con el tiempo de implementación de los paquetes terapéuticos, con una disminución absoluta de 0.8% trimestral y de 5.4% en 2 años (IC 95%, 2.5-8.4).⁹

Los factores asociados con disminución en la tasa de mortalidad fueron la administración de antibióticos de amplio espectro (OR 0.86; IC 95%, 0.79-0.93, $p < 0.0001$), toma de hemocultivos previo a la administración de antibióticos (OR 0.76; IC 95%, 0.70-0.83, $p 0.0001$) y el control glucémico (OR 0.67; IC 95%, 0.62-0.71, $p < 0.0001$).⁹

En la actualidad, a pesar de los grandes avances en materia de salud y de la difusión e implementación de los lineamientos de manejo, el apego a los mismos continúa siendo deficiente. En el 2012, se evaluó el apego a los paquetes de reanimación en sepsis dentro de las primeras 6 h y de mortalidad hospitalaria a los 30 días en una UCI mixta, demostrando un apego de 5.1% (IC 95%, 2.1-11.3), el cual mejoró después de la intervención a 23.6% (IC 95%, 17.9-30.1, $p < 0.001$). El apego al paquete de reanimación en sepsis fue asociado con una mejora en la sobrevida (OR 5.8%; IC 95%, 2.2-15.1, $p < 0.001$). La tasa de mortalidad hospitalaria se redujo de 31.3 a 21.1%, $p 0.05$ en el grupo de intervención.¹⁰

Los paquetes terapéuticos están diseñados para que se implementen en tiempo y forma estipulado para ello, ya que la evidencia científica ha demostrado un gran impacto de manera positiva en cuanto a mortalidad. Sin embargo, es importante mencionar que los casos en que no se cumpla con los criterios de tiempo de cada “bundle”, éstos deben ser implementados hasta completar cada uno de ellos.

En el 2011, Coba¹¹ evaluó el impacto de los “paquetes” de reanimación en los pacientes con sepsis, en los casos en que el paciente

completó los paquetes terapéuticos después de las 6 h estipulado para ello. El cumplimiento fue evaluado a las 6 y 18 h después de establecer el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico, utilizando como punto de corte de 18 h para dividir y comparar los que cumplieron antes de las 18 h y los que no cumplieron en el lapso establecido.

Los pacientes del primer grupo presentaron una tasa de mortalidad de 37.1% (reducción relativa de 22%) comparada con el segundo grupo que fue de 47.3% ($p < 0.03$). En un análisis posterior los enfermos del grupo que cumplieron a las 18 h presentaron mayor reducción del riesgo de mortalidad predicha de 26.8 vs. 9.4%, $p < 0.01$.¹¹

Impacto económico de la reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos

259

El impacto de la implementación de paquetes terapéuticos no sólo se ve reflejado en el pronóstico de los pacientes, sino también de manera directa en el aprovechamiento de los recursos financieros necesarios para la atención de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

En EU el costo promedio por cada caso de sepsis es de 22 100 dólares, con un gasto anual de 16.7 billones de dólares en todo el país.³ En México, los costos de atención de los enfermos con sepsis son altos, representan una inversión de 9 769 millones de pesos por año (835 millones de dólares) y un costo promedio de atención por paciente de 73 000 dólares.⁴ En Brasil, el costo promedio total fue de 9 632 dólares estadounidenses (usd) por paciente con sepsis (rango 4 583 a 18 387), con un costo diario de estancia en UCI de 934 usd (rango 735 a 1 170), siendo los costos mayores en pacientes no sobrevivientes que en sobrevivientes ($p < 0.001$).¹²

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, se evaluó el impacto económico antes y después de la implementación de protocolos de sepsis basados en evidencia. El promedio total de los costos fue significativamente bajo con el uso de protocolos de sepsis (\$16 103 vs. \$21 985, $p 0.008$). Los días de estancia fueron en promedio de 5 días menos entre la población posterior a la intervención ($p 0.023$). Por otra parte, el estudio demostró una mejora en la supervivencia en los pacientes que se apegaron a los protocolos de manejo (70 vs. 51.7%, $p 0.04$).¹³

En el 2011, Jones¹⁴ evaluó el costo-efectividad de la implementación antes y después de la terapia temprana dirigida por metas en los

pacientes con choque séptico. El manejo con terapia temprana dirigida por metas se asoció con un incremento del gasto hospitalario de \$7 028 y con un aumento en la expectativa de vida y de calidad de vida ajustada en años de 1.5 y 1.3 años, respectivamente. Los costos asociados con esta terapia fueron de \$5 397 ajustados por calidad de vida ganada en años, el análisis de los beneficios monetarios netos indica una probabilidad de 98% (p 0.038), que la implementación de la terapia temprana dirigida por metas es costo-efectiva.

Conclusiones

260

La sepsis grave y el choque séptico se han convertido en un grave problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad, con implicación económica de alto impacto. El éxito del tratamiento de la sepsis depende de un abordaje diagnóstico temprano y manejo oportuno, a través de la implementación de paquetes terapéuticos que permiten llevar a cabo un proceso de reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos, lo cual se verá reflejado en una buena evolución clínica y mejoría del pronóstico de los enfermos con sepsis grave y choque séptico.

Referencias

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73.
2. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Critical Care.* 2003;7:1-2.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incident, outcome, and associated costo of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
4. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301-8.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.

6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
7. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9:764-70.
8. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* 2007;35:1105-12.
9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Blon J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367-74.
10. Memon JI, Rehmani RS, Alaithan AM, El Gammal A, Lone TM, Ghorab K, et al. Impact of 6-hour sepsis resuscitation bundle compliance on hospital mortality in a Saudi hospital. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:273268.
11. Coba V, Whitmill M, Mooney R, Horst HM, Brandt MM, Digiovine B, et al. Resuscitation bundle compliance in severe sepsis and septic shock: improves survival, is better late than never. *J Intensive Care Med.* 2011;26:304.
12. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics.* 2008;26: 425-34.
13. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med.* 2007;35:1257-62.
14. Jones AE, Troyer JL, Kline JA. Cost-effectiveness of an emergency department-based early sepsis resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1306-12.

LÍQUIDOS EN EL PACIENTE CON SEPSIS

Manuel Méndez Beltrán

14

Introducción

263

Este capítulo se enfoca en la reanimación con líquidos en el paciente con sepsis grave o choque séptico. La reanimación del paciente en la sepsis ha sido motivo de un gran número de estudios y controversia en cuanto a estrategias de abordaje y manejo se refiere. No ha sido la excepción el manejo de líquidos en este ámbito ya que con justa razón la reposición y el tipo de líquidos a emplear son piedra angular del manejo del paciente con sepsis, lo cual forma parte integral del manejo hemodinámico. Asimismo, se ha presentado debate en cuanto a la manera más precoz de diagnosticar sepsis y más aún el detectar tempranamente signos de repercusión sistémica de lo que es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de daño a órganos: la hipoperfusión periférica. No obstante, sí existe un acuerdo universal en que el manejo inicial en forma agresiva, en cuanto a la definición de objetivos a alcanzar y el tiempo crítico en lograrlo, significa una diferencia en cuanto a mortalidad se refiere. De esta manera, información proveniente del estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acute ill Patients*) indica que el balance hídrico es el principal determinante de mortalidad en estos pacientes. En particular los casos de sepsis grave y choque séptico representan un desafío para el intensivista que los atiende.

Algunos aspectos que aún se encuentran a discusión son el manejo inicial de pacientes con riesgo de desarrollar sepsis y la forma adecuada de tratar pacientes con sepsis grave o choque séptico que no han recibido manejo en forma temprana por un periodo mayor de 6 h. Si bien por muchos años se consideró como manejo estándar de los pacientes con sepsis grave o choque séptico, en la actualidad

ha quedado demostrado que el manejo de pacientes para obtener variables fisiológicas en valores supramáximos a través de diversas intervenciones es deletéreo, incrementando así la morbimortalidad.

Más reciente la tendencia es a enfocar al paciente, en particular aquel con sepsis grave o choque séptico, con el criterio de definir objetivos específicos en cuanto a constantes fisiológicas se refiere que han de ser obtenidos en un tiempo específico. A este enfoque se le conoce como la reanimación temprana del paciente guiada por objetivos (Rivers *et al.*). En general esta estrategia ha demostrado un reducción en la mortalidad general de 16.5%.

El esquema de este criterio de manejo es obtener una relación óptima de una serie de variables fisiológicas cuantificables que definen aporte y consumo de oxígeno. El parámetro y el número a alcanzar son: optimización del volumen intravascular (precarga) a través de la medición de la presión venosa central (PVC); presión arterial (poscarga) a través de la vigilancia de la presión arterial media (PAM); evitar taquicardia, conocido parámetro directamente proporcional al consumo miocárdico de oxígeno. El balance entre el aporte y consumo es cuantificado con la medición de la saturación venosa de oxígeno (SvO₂). Los valores en los parámetros antes mencionados son acordes con las recomendaciones de la Society of Critical Care Medicine en relación con el apoyo hemodinámico en pacientes con sepsis.

Fisiopatología

Es ampliamente conocido que existen anormalidades en el volumen circulante efectivo en los pacientes con sepsis. Durante las primeras horas de sepsis grave existe venodilatación, formación de trasudado al espacio extracelular proveniente del espacio intravascular, disminución de la ingesta oral e incremento de las pérdidas insensibles. Todos los factores anteriores se combinan para ocasionar hipovolemia. Otros factores que contribuyen a esta disminución en el volumen del espacio intravascular son la dilatación arteriolar, la disfunción miocárdica y la obstrucción de la vasculatura periférica por fenómenos tromboticos. Finalmente, ambos grupos de factores se combinan para explicar la hipoperfusión periférica que, de persistir, explica en parte la disfunción orgánica. La valoración de estado real de esta alteración incorpora el empleo de diferentes criterios. La valoración clínica del paciente a través de la

observación de variaciones de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial en relación con cambios posturales, la presión yugular venosa, el tiempo de llenado capilar y la magnitud del gasto urinario. Por otro lado, se ha utilizado diversos implementos de monitoreo invasivo del estado hemodinámico como la medición de la presión venosa central y la variación de la presión de pulso. Además, la tecnología ha aportado otros sistemas de monitoreo que contribuyen con información adicional del estado hemodinámico del paciente, como el catéter de Swan-Ganz y el sistema PiCCO, mencionados en el Capítulo 8 de esta obra.

El común denominador de toda esta valoración en el paciente con sepsis es la toma de decisiones en cuanto a si el paciente requiere reposición de volumen y guía la rapidez con la que se efectuará ésta. Es de todos conocido que la terapia de líquidos es parte fundamental del manejo de los pacientes y que la razón detrás de toda esta discusión es que el mantener una adecuada reposición de la pérdida de volumen intravascular redundará en regular un mecanismo fisiopatológico que interviene en el daño a órganos y que es la hipoperfusión con la consecuente disfunción orgánica.

265

Terapia inicial en la sepsis grave

Reanimación con líquidos

Actualmente la recomendación es iniciar la reanimación del paciente con sepsis grave o choque séptico en una manera protocolizada. En primer lugar debe determinarse qué sitúa a un paciente dentro de los criterios de gravedad. Como se ha mencionado, es la hipoperfusión periférica lo que conlleva al mantenimiento del estado de suma gravedad de un paciente con sepsis, asimismo explica el desarrollo de disfunción orgánica posterior. Los indicadores clínicos de tal situación son la hipotensión arterial persistente a pesar de un proceso inicial de reanimación y/o el hallazgo de un nivel sérico de lactato ≥ 4 mmol/L. El protocolo de manejo debe iniciarse tan pronto es reconocido este estado de gravedad y no debe retrasarse en tanto ingresa el paciente a la UCI.

Se han descritos diversos esquemas de reanimación con líquidos, tanto cristaloides como coloides. Dentro de los estudios referentes a la terapia temprana dirigida por objetivos el esquema suge-

rido es la utilización de bolos de cristaloides o coloides de 500 mL hasta alcanzar un volumen total de 20 a 40 mL/kg de peso o, hasta lograr una valor de PVC de 8 a 12 mm Hg. Más reciente, la Guía SSC ha recomendado para la reanimación inicial del paciente utilizar cristaloides a razón de bolos de 1 000 mL en 30 min, o coloides, de 300 a 500 mL en 30 min (véase el Capítulo 19). La meta por alcanzar debe conseguirse dentro de las primeras 6 h y los parámetros que guiarán la reposición de volumen son los siguientes:

PVC de 8 a 12 mm Hg

PAM \geq 65 mm Hg

Gasto urinario \geq 0.5 mL/kg/h

SvO₂ central o mixta \geq 70% o \geq 65%, respectivamente.

266

El protocolo de manejo inicialmente sugerido por Rivers, reanimación temprana guiada por objetivos, demostró disminuir la mortalidad a 28 días en los pacientes que fueron manejados cumpliendo metas específicas de constantes fisiológicas en un periodo de 6 h. Por otro lado, si bien no se ha concluido un estudio multicéntrico con criterios más específicos, otros estudios ya publicados a menor escala han demostrado la utilidad de este criterio de abordaje de manejo. En contraparte, en los últimos años, también ha sido notoria la aparición de un número mayor de investigadores que no han encontrado los mismos resultados. Lo cierto es que no se ha publicado estudios a gran escala que confirmen o nieguen la utilidad del abordaje terapéutico propuesto por Rivers. Habrá que esperar los resultados de tres estudios multicéntricos que se han propuesto analizar la reproducibilidad de tales hallazgos. Éstos incluyen, el estudio ARISE (*Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation*), el estudio ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*), y el estudio ProNISE (*Protocolised Management of Sepsis*).

Para la Society of Critical Care Medicine, el protocolo sugerido de reanimación es el uso inicial de cristaloides a un mínimo de 30 mL/kg administrado como bolo y continuar la administración en tanto se identifique mejoría en los parámetros hemodinámicos.

Existen subgrupos de pacientes en donde los criterios ya no basados en guías o recomendaciones prevalecerán en el manejo de los pacientes. De esta manera, un valor de mayor magnitud a alcanzar en la PVC como 12 a 15 mm Hg en lugar de 8 a 12 mm Hg sugeridos, puede ser necesario cuando se está tratando a un paciente con un trastorno conocido en la distensibilidad ventricular izquierda. La misma consideración, valores mayores a la recomendación gene-

ral, debe ser tomada en cuenta en el caso de pacientes bajo ventilación mecánica, trastorno conocido de la diástole ventricular o en caso de un incremento de la presión intraabdominal. Por otro lado, puede verse incremento preexistente en la PVC en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Aunque la causa de taquicardia en el ámbito de la sepsis es multifactorial, un decremento en la misma es un indicador útil de respuesta a la reanimación con líquidos. Es recomendado también no continuar mayor infusión de líquidos si se identifica incremento en la presión de llenado sin mejoría en la PAM y los indicadores de perfusión periférica.

El catéter de flotación pulmonar (Swan-Ganz) permite en teoría una mejor aproximación al valor de la presión de llenado ventricular izquierdo. Además, es posible medir el gasto cardiaco por termodilución y medir la SvO₂ en sangre venosa mezclada. No obstante, en estudios controlados no se ha encontrado superioridad de este dispositivo de monitoreo sobre el catéter venoso central.

El tipo de líquido a emplear permanece controversial. No existe una evidencia contundente sobre alguna ventaja de emplear soluciones cristaloides o coloides analizada en términos de modificación de la mortalidad general.

No obstante, en el caso particular de los almidones, dentro de las recomendaciones más recientes (2012) de la Society of Critical Care Medicine se manifiesta en contra del uso de éstos para la reanimación de los pacientes. Lo anterior con fundamento en los resultados de cuatro estudios, VISEP (*Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*), CRYSTMAS (*Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis*), 6S (*Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial*) y CHEST (*Crystalloid Versus Hydroxyethyl Starch Trials*).

En el caso del empleo de albúmina para la reanimación de los pacientes con sepsis grave o choque séptico, se recomienda cuando la cantidad de cristaloides empleados al inicio es muy alta. El fundamento proviene principalmente del estudio SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*).

El estudio SAFE no demostró beneficio alguno entre el uso de solución salina o albúmina en la reanimación del paciente en término de mortalidad a 28 días. En este estudio se comparó la solución de albúmina al 4% en solución salina. Hasta el momento es el único estudio multicéntrico, controlado y aleatorio del que se dispone para sacar conclusiones.

En un análisis de un subgrupo de pacientes con sepsis grave del mismo estudio (SAFE), se encontró una disminución en la mortalidad a 28 días en los pacientes asignados al grupo que recibió albúmina (30.7 vs. 35.3%). Aunque esta observación puede deberse a la casualidad, dado el potencial beneficio en la reducción de la mortalidad amerita un mayor estudio en el futuro.

En el ámbito de los pacientes con hipoalbuminemia, el uso de soluciones con albúmina no ha demostrado mayor beneficio. A partir del banco de datos del estudio SAFE, Finfer *et al.* estudiaron el posible beneficio del uso de soluciones con albúmina en pacientes con hipoalbuminemia. En este grupo de pacientes no encontraron ningún beneficio en particular. De esta manera, a partir de la mejor información con la que se cuenta hasta el momento, no se ubica razón respaldada para recomendar el uso de soluciones con albúmina sobre las soluciones cristaloides en el manejo del paciente con sepsis grave o choque séptico.

Un caso en particular, digno de resaltar, es el paciente con daño pulmonar agudo. En un grupo de 40 pacientes con hipoalbuminemia y daño pulmonar agudo, Albanese *et al.* añadieron el uso de albúmina a la terapia con furosemida, encontrando mejoría en los índices de oxigenación, balances hídricos menos positivos y una mayor estabilidad hemodinámica. No obstante, debido al reducido número de pacientes y a las características metodológicas del estudio, es dudoso el posible beneficio que puedan tener los efectos fisiológicos antes mencionados.

También se ha empleado con fines de expansión del volumen intravascular otro tipo de coloides, la mayoría sintético (dextranos, hidroxietil almidones y gelatinas). A pesar de su alto costo y falta de estudios que demuestren su efectividad han sido ampliamente usados. Inclusive ha sido cuestionada su seguridad. Se les ha implicado en reacciones anafilactoides y prurito prolongado. También pueden conducir a coagulopatía y daño renal. La coagulopatía puede ser explicada por hemodilución y efecto directo en la función plaquetaria, el complejo del factor VIII y la cascada fibrinolítica. Aunque el hidroxietil almidón, por su bajo peso molecular tiene un menor potencial de producir coagulopatía, se le ha asociado con un mayor volumen de infusión y menor aclaración plasmática en presencia de daño renal agudo. Además de lo antes mencionado, todos los coloides sintéticos se han involucrado en el inicio de daño renal agudo. Finalmente, se debe enfatizar que aunque la albúmina no muestre ventaja sobre el uso de cristaloides en el manejo del paciente con sepsis, no es posible

transpolar este hallazgo al uso de coloides sintéticos en tanto no se aclare su verdadero potencial de causar daño en pacientes o se establezca su papel en la reposición del volumen intravascular.

El uso de solución salina hipertónica tiene ventajas teóricas en la reexpansión plasmática de pacientes con hipovolemia absoluta y/o relativa, sustentadas por algunos estudios básicos y alguna evidencia clínica. Desde los estudios de Velasco en 1980 en donde analizó el efecto de la infusión de solución salina hipertónica al 7.5% en un modelo de choque hemorrágico en perros, fueron evidentes los efectos benéficos. Después, el estudio fue transpolado a humanos en donde, además del efecto expansor del plasma se ha descrito numerosos efectos fisiológicos a diferentes niveles. Algunos de dichos efectos son: además de mejorar el índice cardiaco, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y mejorar el transporte de oxígeno, también se ha identificado que parece mejorar la contractilidad cardiaca, disminuye el edema intersticial y endotelial, mejora el flujo sanguíneo en la microcirculación y ejerce una actividad inmunomoduladora.

En particular, resultan interesantes los efectos de la solución salina hipertónica a nivel endotelial, puesto que, como se conoce ahora, este órgano tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis grave y el choque séptico. Sin embargo, se recomienda tomar con reservas estos hallazgos ya que al momento actual no existe evidencia, proveniente de algún estudio importante, de su efecto benéfico en la reanimación y manejo del paciente séptico.

De manera concomitante con la reanimación inicial del paciente se han iniciado diversas tareas que complementan el abordaje inicial del paciente con sepsis, como el establecimiento de líneas venosas y arteriales, el inicio de antibioticoterapia, empírica o específica, la búsqueda de un foco de infección. Una vez que toda esta acometida inicial ha concluido, desde el punto de vista del manejo de líquidos, queda por establecer cuál es la mejor aproximación en cuanto al volumen que ha de administrarse al paciente en las próximas horas.

Información proveniente de un estudio conducido por la ARDS Clinical Trials Network, investigó dos esquemas de manejo de líquidos en pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA): un esquema restringido de soluciones y un esquema más liberal. De 1 000 pacientes incluidos en el estudio, 71% presentaban neumonía o sepsis como causa de LPA. En forma general, no hubo diferencia en el desenlace principal que era mortalidad a 60 días (25.5% terapia restringida vs. 28.4% terapia liberal). No obstante, sí hubo diferencia en cuanto a balance positivo total a las 72 h, 400 mL en el grupo

de manejo restringido *vs.* 5 100 mL en el grupo de manejo liberal. Asimismo, los pacientes con manejo restringido de líquidos tuvieron menos días en ventilación mecánica, presentaron una mejor mecánica pulmonar y una menor estancia en la UCI. Finalmente, la terapia de restricción en líquidos mostró una tendencia a la disminución de la terapia de reemplazo renal. Al momento actual lo antes descrito para el manejo de soluciones hipertónicas deberá tomarse con reserva ya que faltan estudios de mayor impacto como para formar parte de los lineamientos de manejo del paciente séptico.

Un aspecto importante en este grupo de pacientes es el referente a la necesidad de transfusión. No es raro que los pacientes con sepsis grave muestren cifras de hemoglobina por debajo del límite inferior normal. Por lo común entre 1 a 3 g/dL de descenso. Esto obedece a múltiples factores, entre los más importantes, hemodilución y disminución de la eritropoyesis. Una reducción discreta en la cifra de hemoglobina es bien tolerada por el paciente. Se sabe que al disminuir la viscosidad existe un efecto benéfico al disminuir la poscarga e incrementar el retorno venoso. Por otro lado, existen ganancias teóricas de la transfusión. Se sabe que una cifra mayor de hemoglobina conlleva, al menos aritméticamente, incremento en el transporte de oxígeno. Los efectos adversos de transfundir son: incremento en la viscosidad sanguínea por disminución en la deformabilidad de los eritrocitos, efectos no deseables por hemólisis; riesgo de transmisión de infecciones y, finalmente, la latencia que lleva a los eritrocitos recién transfundidos para agotar sus depósitos de 2,3-difosfoglicerato, antes de ser competentes para el transporte de oxígeno.

Los lineamientos de la Society of Critical Care Medicine, con base en el trabajo de Rivers *et al.*, sugieren que durante las primeras horas de reanimación, si no se consigue mantener, a través de la infusión de soluciones, una SvO₂ central de ≥ 70 mm Hg o ≥ 65 mm Hg venosa mezclada, se opte por transfundir si el hematocrito es menor de 30% o bien, se inicie infusión de dobutamina. Posteriormente a la reanimación, no existe consenso internacional en cuanto a cuál es la mejor cifra de hemoglobina a mantener en los pacientes. En muchas unidades, se opta por transfundir si la hemoglobina desciende por debajo de 7 g/dL, para mantener una cifra entre 7 a 9 g/dL de hemoglobina. Ante el caso de un paciente portador de cardiopatía isquémica o un paciente > 65 años, el objetivo es mantener un hematocrito de 30%.

Bibliografía consultada

- Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 3:541–8.
- Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 2004;139:552–63.
- Delaney AP, Dan A, McCaffrey, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39:386–91.
- Dellinger RP, Mitchell ML, Rhodes MB, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–635.
- Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34:2536–40.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006;333:1044.
- Guidet B, Martinet B, Boulain T. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16:R94.
- Lakshmi D, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: Less is more. *Chest*. 2008;133:252–63.
- Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13:109–13.
- Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, et al. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:1574–81.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
- Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD000567.
- Schmidt GA: Counterpoint: Adherence to early goal-directed therapy does it really matter? No. Both risks and benefits require further study. *Chest*. 2010;138:480- 2.
- Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980;239:H664.
- Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32:S451–4.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–75.

TERAPIA INOTRÓPICA EN SEPSIS

Marco Antonio Cetina Cámara

15

Introducción

273

Se mencionó en capítulos anteriores que el estado de choque se puede definir como un daño en la relación normal entre la demanda de oxígeno y su aporte,¹ que genera alteraciones dañinas en la perfusión tisular que resultan en una reducción de la disponibilidad de oxígeno y otros nutrientes a los lechos tisulares originando disfunción celular y orgánica. En los estados de choque hipovolémico, cardiogénico y obstructivo el defecto primario es una falla en el gasto cardiaco (GC), que se deriva en hipoperfusión, hipotensión y metabolismo anaeróbico. En cambio, en el choque séptico existe una compleja interacción entre la vasodilatación patológica, la hipovolemia relativa o absoluta, la depresión miocárdica directa y la alteración en la distribución del flujo sanguíneo, lo cual ocurre como consecuencia de la respuesta inflamatoria a la infección.²

El mecanismo de las alteraciones en la hemodinámica microvascular durante la sepsis es particularmente complejo debido a que involucra no sólo cambios sistémicos, como el incremento del GC y la disminución en las resistencias vasculares sistémicas, sino también cambios en la distribución del flujo sanguíneo regional y alteraciones en los mecanismos reguladores microvasculares locales debido a los efectos de mediadores inflamatorios en las células del músculo liso vascular y endotelial. Esta complejidad es evidente sin importar los cambios en la microcirculación, donde la disminución de la presión sistémica sola no puede explicar los disturbios microvasculares asociados con la endotoxemia.

Varios investigadores han identificado los factores que quizá pueden afectar la respuesta microcirculatoria al choque en la redis-

tribución del flujo sanguíneo. El compromiso de los mecanismos inflamatorios mediados por la activación de leucocitos y la liberación de citocinas es tal vez más importante en la sepsis que en choque hemorrágico. De alguna manera, los factores hemorreológicos, como las alteraciones en la morfología de los eritrocitos, también pueden contribuir a cambios deletéreos en la perfusión durante la sepsis.

En la fase inicial del choque séptico, cuando la administración de líquidos falla para restaurar adecuadamente la presión arterial y la perfusión orgánica, se recomienda iniciar la terapia con agentes vasopresores. La terapia con vasopresores puede también requerirse transitoriamente para el mantenimiento de la perfusión en los casos de hipotensión que pongan en peligro la vida, cuando las presiones del llenado cardiaco adecuadas no se hayan logrado. Los agentes potenciales incluyen dopamina, norepinefrina, fenilefrina, epinefrina, vasopresina y a veces dobutamina.

Sin embargo, los efectos microvasculares de estos agentes vasopresores en la circulación, sobre todo la esplácnica, se desconocen, y pueden desempeñar un papel importante cuando se seleccione el agente adecuado para un paciente dado. El vasopresor ideal de la primera línea de agentes en la fase inicial del choque séptico aún continúa en debate. Otra cuestión es si los agentes vasodilatadores pueden tener un lugar en el tratamiento de la disfunción microcirculatoria. Además, más información en la literatura indica que los agentes vasodilatadores son capaces de abrir la microcirculación y restaurarla después del choque séptico.³

En 2003 un grupo de representantes de 11 organizaciones internacionales, expertos en enfermedades infecciosas y medicina de cuidados críticos, desarrollaron unas guías de manejo para el apoyo inotrópico y vasopresor en el choque séptico, que puedan ser prácticas para el empleo por parte del clínico, bajo el auspicio de la campaña *Sobreviviendo a la sepsis* (SSC) como un esfuerzo por mejorar los resultados de la mortalidad en la sepsis grave (véase el Capítulo 19 para información en detalle). En general, concluyeron que el empleo de vasopresores ayuda a mantener una PAM > 65 mm Hg durante la reanimación adecuada con líquidos y después de ella. La norepinefrina y la dopamina son los vasopresores de elección en el tratamiento del choque séptico. La norepinefrina puede combinarse con dobutamina en caso de que se deba incrementar el GC.^{4,5} La epinefrina, la fenilefrina y la vasopresina no se recomiendan como agentes de primera línea en el tratamiento del choque séptico. La vasopresina puede considerarse como una terapia de última elec-

ción. Las dosis bajas de dopamina no se indican para el propósito de protección renal.⁶ La dobutamina, como se sabe, se debe seleccionar con la finalidad de incrementar el GC, aunque no a niveles supranormales.⁵⁻⁷

Posteriormente, en 2004, se publicaron en la SSC las medidas generales para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico, tomando como base los enunciados anteriores. Lo más destacable fue el tiempo de inicio de las medidas de apoyo, que para el manejo del choque séptico debe ser en un lapso no mayor de 6 h posteriores al diagnóstico. Se incorporó también el protocolo para la terapia dirigida por objetivos, como una forma de ordenar y definir las posibles variables hemodinámicas y generales para guiar el inicio, así como el seguimiento del manejo del choque séptico. Estas variables fueron publicadas por Rivers en 2001, y después adoptadas por la SSC (Figura 15.1).⁸ Las variables hemodinámicas más sobresalientes fueron: PVC entre 8 y 12 mm Hg, si hay ventilación mecánica entre 12 y 15 mm Hg, PAM entre 65 y 90 mm Hg, y SvO₂ > 70%; si el objetivo no se consigue con líquidos, se debe iniciar la transfusión

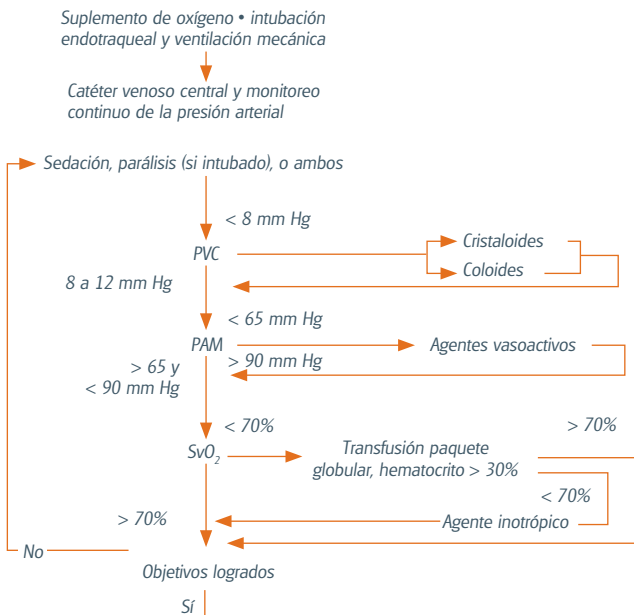


Figura 15.1. Detección de pacientes de alto riesgo de choque séptico.

de paquete globular hasta con un hematocrito $> 30\%$; si esto no se logra, entonces se debe administrar inotrópicos y un gasto urinario garantizado de al menos $0.5 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{h}$.

Pero en la práctica clínica diaria, ¿cuáles son los puntos finales de la reanimación adecuada? Los puntos finales fisiológicos que determinan la adecuada reanimación son los relacionados con la mejoría de la disponibilidad de oxígeno en los tejidos (DO_2). Debido a perturbaciones microvasculares el establecimiento de variables hemodinámicas normales no garantiza una adecuada DO_2 tisular. Además, en el estudio de Rivers, 40% del grupo control, en quienes se había logrado los objetivos ($\text{PAM} > 65 \text{ mm Hg}$, $\text{PVC} > 8 \text{ mm Hg}$ y gasto urinario $> 0.5 \text{ mL}/\text{kg}/\text{h}$) tenían evidencia de hipoxia tisular global, la cual se vinculó con peores resultados. Sin embargo, también había datos que indicaban que el desarrollo de valores de DO_2 supranormales ocasionaban detrimento en los resultados finales del paciente en estado crítico. La DO_2 global sola no debe utilizarse como la única medida de reanimación adecuada.⁹

La SvO_2 central o la de la mezcla venosa de oxígeno indican el balance aporte-demanda de oxígeno. Estas variables dependen del GC, de la demanda de oxígeno, de la concentración de hemoglobina y de la saturación arterial de oxígeno. La SvO_2 central se usa con más frecuencia debido a una disminución en el empleo de los catéteres arteriales pulmonares y la realización de equivalentes no numéricos (los valores de la SvO_2 central son cerca de 5% mayores que los valores de la SvO_2 , los cuales tienen una gran relación lineal y pueden considerarse equivalentes).¹⁰

El DO_2 es el producto del GC y del contenido arterial de oxígeno. El consumo de oxígeno (VO_2) normalmente tiende a ser una cuarta parte del contenido arterial de oxígeno y contribuye con la saturación de la mezcla venosa de oxígeno entre 70 y 75%. Al tiempo que ocurre una disminución del GC, puede suceder una dependencia en el aporte y la SvO_2 central puede disminuir, lo cual tiene una importancia pronóstica adversa y se debe guiar la terapéutica. Esta variable tiene algunas limitaciones en su uso, en particular la SvO_2 central, debido a que puede estar elevada en la sepsis a pesar de las evidencias que corroboran la hipoxia tisular, debido a una combinación de insuficiencia en la utilización celular de oxígeno y cortocircuitos microvasculares. Los cambios son inherentes mas no específicos: una falla en la SvO_2 central puede igualmente implicar una falla en el DO_2 (puede ser por desaturación arterial, hemorragia aguda y falla en el GC) o un incremento en el VO_2 .^{9,10}

¿Cuál es la presión arterial adecuada?

Los datos de los estudios en animales indican que en una disminución de la PAM a 60 mm Hg, la autorregulación se pierde en los lechos vasculares coronarios, renales y del sistema nervioso central. Esto resulta en un flujo orgánico dependiente de la presión y potencialmente inadecuado. En la práctica, la terapia tiende a ser individualizada.¹¹

¿Qué nivel de gasto cardiaco se requiere como objetivo terapéutico?

La SSC indica: “En pacientes con bajo gasto cardiaco, a pesar de una adecuada reanimación con líquidos, la dobutamina se puede utilizar para incrementar el gasto cardiaco (evidencia E)”. Esta sugerencia no tiene un buen nivel de evidencia que demuestre el efecto benéfico de incrementar el GC en este contexto. A pesar de ello, se sugiere un índice cardiaco de $> 3 \text{ L/min/m}^2$.¹¹

277

¿Hay indicaciones para la administración de vasopresina?

La vasopresina es una hormona peptídica liberada de la parte posterior de la hipófisis en respuesta a un incremento en la osmolaridad plasmática, la hipovolemia y la hipotensión. En condiciones normales, los niveles circulantes son mantenidos en alrededor de 2 pg/mL. En un choque vasodilatador prolongado, como el observado en la sepsis grave, hay una relativa deficiencia de vasopresina. En estos casos la vasopresina exógena tiene marcados efectos vasopresores. El uso de vasopresina no es análogo al uso de esteroides en una relativa insuficiencia suprarrenal, debido a que la vasopresina no se administra como un medicamento de reemplazo, sino como un fármaco a niveles supranormales. La dosis utilizada en estudios clínicos (0.04 U/min), en el contexto del choque séptico, casi siempre resulta en niveles plasmáticos $> 250 \text{ pg/mL}$.¹²

Existen tres tipos de receptores para la vasopresina (V1R, V2R y V3R) y vasopresina ligada con el receptor de oxitocina, que puede ejercer alguna de sus acciones por esta vía. La vasopresina es mejor conocida como una hormona antidiurética que tiene acción máxima entre 5 y 10 pg/mL. Sin embargo, los niveles > 100 pg/mL, como los producidos por infusión de vasopresina, tienen una bien documentada acción natriurética. Los análogos de larga acción de la vasopresina (terlipresina) para indicaciones distintas al choque séptico (hemorragias varicosas o diabetes insípida) no causan hipertensión y se han utilizado con eficacia como terapia de rescate en el choque resistente a las catecolaminas. En el estudio de Leone las dosis de uno o dos bolos de 1 mg de terlipresina indujeron un incremento significativo en la PAM, resistencia vascular sistémica, resistencia vascular pulmonar y trabajo del latido ventricular derecho e izquierdo. El incremento en la PAM se acompañó de disminución significativa en la frecuencia y el índice cardíaco, pero el volumen-latido se mantuvo sin cambios, por lo que se concluyó que la terlipresina puede ser adecuada para el manejo del choque séptico en casos de resistencia a las catecolaminas, aunque se sugiere hacer más estudios que apoyen esto.^{13,14}

¿Existen otros inotrópicos para el choque séptico?

El levosimendán es un medicamento sensibilizador de calcio que tiene una potente actividad inotrópica positiva y vasodilatadora que depende de la dosis. Al igual que los inotrópicos convencionales, el levosimendán no se asocia con incremento significativo del consumo de oxígeno miocárdico y proarritmogénico, o con la activación neurohormonal. El efecto adverso más común es la vasodilatación. En un estudio de levosimendán comparado con dobutamina en pacientes sépticos con depresión miocárdica que inicialmente recibieron 5 µg/kg/min de dobutamina, se demostró que el levosimendán mejoraba el estado hemodinámico y la perfusión regional. El levosimendán disminuye significativamente la presión arterial pulmonar media, la presión de la aurícula derecha y la presión de oclusión pulmonar, e incrementa el índice de latido, el índice cardíaco, la DO_2 , el VO_2 y el índice de trabajo latido ventricular izquierdo. Los datos de modelos animales de depresión miocárdica séptica revelan que la acción lusitrópica del levosimendán provee la única ventaja de mejorar la función diastólica, que no es una

parte del tratamiento cuando se utiliza dobutamina o los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la milrinona.

Se puede concluir que el levosimendán se indica como una excelente alternativa a la dobutamina en pacientes con depresión miocárdica inducida por la sepsis.¹⁵

Es deseable la optimización del aporte de líquidos antes de la administración de vasopresores o inotrópicos. No existen medidas perfectas para guiar la adecuada reanimación con líquidos. En el compromiso hemodinámico es esencial la carga de líquidos con un adecuado asesoramiento dinámico de la respuesta a los mismos. En los estados de persistente disminución de la PAM con datos de una inadecuada perfusión orgánica se deben administrar agentes vasoactivos, aunque aún permanece en discusión qué agente debe utilizarse. La respuesta a los líquidos debe ser monitoreada repetidamente, debido a que los vasoconstrictores no sólo mejoran la PAM, sino que también incrementan el tono arterial y pueden causar vasoconstricción, con lo cual disminuyen la capacitancia venosa y la respuesta a la terapia con líquidos.¹⁶

Lo destacable en la última revisión es el hecho de que la norepinefrina es el vasopresor de elección (grado 1B),* la epinefrina es sumada y en su caso sustituto de la norepinefrina cuando un agente adicional es necesario para mantener adecuada presión arterial (grado 2B).* La vasopresina 0.03 U/min puede ser sumada a la norepinefrina en un intento de elevar la PAM y/o disminuir la norepinefrina (SG),** la vasopresina no se recomienda como vasopresor inicial aun en dosis bajas y las dosis altas (0.03 a 0.04 U/min) sólo como terapia de rescate (SG).**¹⁶

Con respecto a la dopamina, sólo es un vasopresor alternativo a la norepinefrina en pacientes seleccionados, esto es, con bajo riesgo de taquiarritmias y una absoluta o relativa bradicardia (grado 2C).* La fenilefrina no es recomendada, a excepción de arritmias serias por norepinefrina, gasto cardiaco alto pero la presión sanguínea es persistentemente baja y como terapia de rescate cuando la asociación vasopresor/inotrópico más dosis bajas de vasopresina han fallado para obtener una PAM adecuada (grado 1C).*¹⁶

La terapia de elección sigue siendo la dobutamina, a dosis de hasta 20 µg/kg/min sumada a un vasopresor (si está en uso) en la presencia de disfunción miocárdica, sugerido por presiones de llenado elevadas y bajo GC o presencia de signos de hipoperfusión,

* Escala de graduación GRADE.

** Sin graduación.

a pesar de adecuados volúmenes intravasculares y adecuada PAM (grado 1C).* No utilizarlo como estrategia para elevar el gasto cardíaco a valores supranormales (grado 1B).*

En pacientes pediátricos, el retraso en el inicio de la terapia inotrópica es asociado con mayor incremento en el riesgo de mortalidad,¹⁷ se sugiere el inicio de apoyo inotrópico periférico hasta que sea posible el acceso venoso central cuando no responden a líquidos (grado 2C).* El choque refractario a dopamina puede revertirse con norepinefrina y epinefrina. Si hay resistencias persistentemente bajas a pesar de norepinefrina, se puede sumar al manejo vasopresina aunque la evidencia para tal uso no es contundente.¹⁸ Otra alternativa, si a pesar del uso de vasopresores hay hipotensión refractaria, es el uso de inotrópicos para mantener un buen gasto cardíaco.¹⁹

280

¿Cuál será la terapia inotrópica en el futuro?

En 1991 Gasparetto y Corbucci publicaron en el *International Journal Clinical Pharmacology* el efecto de la infusión de carnitina durante 12 h en pacientes en estado de choque, de los cuales 72% de los pacientes seleccionados tenían datos sugestivos de choque séptico mejorando asombrosamente la presión arterial.¹⁷ En 1985 Nani y Pitirutti documentaron los niveles plasmáticos de carnitina y su excreción urinaria en pacientes sépticos.¹⁸ Esto generó un aumento en el interés de la participación de la carnitina en los pacientes sépticos. En el año 2003, Eaton y Zammit describieron la utilidad de la palmitoil-carnitina-transferasa 1 miocárdica como marcador de cambios metabólicos en los pacientes en estado inflamatorio por sepsis,¹⁹ esto derivó en una revisión que en el año 2011 los doctores Puskarich y Jones efectuaron sobre la llamada “Medicina mitocondrial”,²⁰⁻²³ documentando los efectos de la carnitina sobre el funcionamiento miocárdico en pacientes sépticos y su posible papel en el origen de la “miocardiopatía séptica”. Ellos describen la total dependencia del miocardio sobre la carnitina para la disponibilidad de sustratos energéticos. Es bien sabido que en condiciones basales, el corazón utiliza como fuente energética los lípidos hasta en 70% y los carbohidratos el 30% restante.

En condiciones de estrés, el metabolismo se deriva a la utilización principalmente de glucosa, pero por falla en la disponibilidad

de la carnitina no es factible su empleo, sobre todo porque se ha demostrado que la carnitina regula el uso de glucosa por medio de la piruvato deshidrogenasa (PDH), la cual es la enzima limitante de la glucólisis para poder obtener piruvato y lactato disponibles para la síntesis de energía. Se ha demostrado en paciente con sepsis grave y choque séptico, la disminución importante en los niveles de carnitina sérica y un incremento en su excreción urinaria, lo que podría explicar la presencia de disfunción miocárdica por la falta de utilización de nutrientes para la síntesis de energía en el mismo miocardio.

Debido a lo anterior, se propuso las llamadas “terapias metabólicas”, de las cuales las más estudiadas son la insulina y la carnitina. Al parecer la carnitina en infusión mejora la contractilidad miocárdica al hacer eficiente la utilización tanto de los triglicéridos como de la glucosa. Este efecto también se ha demostrado a nivel del endotelio vascular. Al parecer la función de la carnitina radica en mejorar el consumo de energía por parte de la fibra miocárdica y endotelial y los inotrópicos en mejorar la fuerza de contracción. La suma de estos dos efectos parece contrarrestar la depresión miocárdica en el paciente séptico.

Aún faltan estudios sobre todo para definir las dosis adecuadas de carnitina en el paciente con datos de sepsis grave y choque séptico, y el verdadero impacto en la mortalidad de estos pacientes.

Referencias

1. Dellinger, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis severe and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
2. Pottecher J, Derudder S. Effects of vasoactive agents on the microcirculation in septic shock. En: Vincent JL (ed). *Year book of intensive care and emergency medicine.* Springer: 2007: pp 69-74.
3. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med.* 2002 Sep;28(9):1208-17.
4. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(suppl 11):S455-65.
5. Martin C, Papazian J. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103(6):1826-31.
6. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low-dose dopamine in the UCI. *Chest.* 2003;123(4):1266-75.
7. Jardin F, Sportiche M. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med.* 1981;9(4):329-32.

8. Rivers, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
9. Hollenberg SM, Ahrens TS. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1928-48.
10. Gattinoni L, Brazzi L. A trial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1025-32.
11. Creagh BBC, Ball J. The cardiovascular management of sepsis. En: Vincent JL (ed). *Year book of intensive care and emergency medicine.* Springer; 2008: pp 413- 22.
12. Holmes CL, Patel BM: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001;120(3):989-1002.
13. Delmas A, Leone M. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care Med.* 2005;9(2):212-22.
14. Leone M, Alanese J. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock.* 2004;22(4):314-9.
15. De Backer D, Taccones FS. Levosimendan in septic shock: another piece in the puzzle, but many pieces are still lacking. *Intensive Care Med.* 2007;33:403-5.
16. R. Dellinger, M. Levy, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine.* 2013; 41(2):580-637.
17. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ.* 2005;330:1475.
18. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998;102:e19.
19. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock, a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:632-9.
20. Gasparetto A, Corbucci GG, et al. Influence of acetyl-L-carnitine infusion on haemodynamic parameters and survival of circulatory shock patients. *Int J Clin Pharm Res.* 1991;11:83-92.
21. Nani G, Pittiruti M, et al. Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis. *J Parenteral Enteral Nutr.* 1985;9:483-90.
22. Eaton S, Zammit VA, et al. Myocardical carnitine palmitoyl transferase I as a target for oxidative modification in inflammation and sepsis. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:1133-6.
23. Watts JA, Kline Ja, et al. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. *Acad Emerg Med.* 2003;10:985-97.

HIPERCORTISOLISMO Y USO DE ESTEROIDES EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Andrés Pimentel Álvarez

16

Introducción

283

Se ha mencionado en capítulos anteriores que la incidencia de sepsis y choque séptico se ha incrementado en la última década y que cada año, a nivel mundial, mueren diariamente 1 400 personas por esta causa.¹⁻⁴

En general, la mortalidad asociada con sepsis es extremadamente alta: 30 a 50% para sepsis severa, y 50 a 60% para choque séptico.² En México, en el 2009, Carrillo realizó una encuesta epidemiológica de sepsis y encontró que de un total de ingresos anuales (40 957) en las UCI encuestadas, 27.3% (11 183) correspondieron a casos de sepsis y la mortalidad fue de 30.4% (3 402).⁵

Motivado por esta creciente incidencia, los diferentes estudios han demostrado que el diagnóstico y el tratamiento temprano de pacientes con sepsis y choque séptico reducen la mortalidad hospitalaria. De ellos, el publicado por Rivers⁶ demostró que a través de un protocolo aplicado en forma temprana (dentro de las primeras 6 h del ingreso a urgencias), denominado “Terapia temprana dirigida por metas” lograba aumentar la SvO₂ (70.4 ± 10.7% vs. 65.3 ± 11.4 %), disminuía la concentración del lactato (3.0 ± 4.4 vs. 3.9 ± 4.4 mmol/L), disminuía el déficit de base (2.0 ± 6.6 vs. 5.1 ± 6.7 mmol/L), y aumentaba el pH (7.40 ± 0.12 vs. 7.36 ± 0.12) comparado con el grupo de manejo estándar. Este estudio demostró una reducción significativa de mortalidad en los primeros 28 días, de 46.5% del grupo control a 30.5% del grupo protocolizado ($p \leq 0.02$), diferencia que se mantuvo significativamente en los siguientes 60 días, con índices de 57 y 44%, respectivamente.⁶

La preocupación de diversas sociedades internacionales de terapia intensiva ante el aumento alarmante de casos nuevos por sepsis cada año, motivó a que en Barcelona, en 2002, se reunieran

Cuadro 16.1. Síntomas y signos en insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos.

Inestabilidad hemodinámica inexplicable

Hipertermia sin causa infecciosa aparente (cultivos negativos) y sin respuesta a los antibióticos

Cambios mentales, apatía o depresión sin ningún trastorno psiquiátrico específico

Vitíligo, pigmentación anormal, pérdida de vello axilar o púbico

Hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasiemia, neutropenia, eosinofilia

284

expertos en sepsis y se creara la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC),² en la que se consideró importante la utilización de esteroides para disminuir la respuesta inflamatoria de la sepsis y como tratamiento sustitutivo de la disfunción suprarrenal presente en los pacientes con sepsis y choque séptico (véase el Capítulo 19).

En el presente capítulo, se revisan los siguientes apartados: 1) Fisiopatología de la función adrenocortical en pacientes sépticos (modelo Clásico y modelo Van Der Berghe); 2) Multianálisis del uso de esteroides en sepsis, y 3) Indicaciones de esteroides de acuerdo con las recomendaciones de la SSC 2012.

La insuficiencia suprarrenal en un paciente no crítico se caracteriza por taquicardia e hipotensión, resistente a la administración de volumen y vasopresores, y de no tratarse rápido con grandes dosis de reemplazo de esteroides puede ser fatal. Sin embargo, la hipotensión y taquicardia son comunes a muchas patologías en los pacientes de UCI, por lo que el diagnóstico es muy difícil (Cuadro 16.1).

Funciones básicas del cortisol

Sistema cardiovascular

Se sabe que el cortisol contribuye a la regulación de la presión sanguínea y la hipotensión es un hallazgo común de la insuficiencia suprarrenal. El cortisol aumenta la tolerancia cardiovascular a la endotoxina y la falta de sensibilidad de los vasos sanguíneos a las catecolaminas es más marcada en pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal oculta.^{7,8}

Los glucocorticoides y específicamente el cortisol, permiten una adecuada respuesta del sistema cardiovascular a la angiotensina II, epinefrina y norepinefrina; generando un aumento tanto en la

contractilidad cardiaca como en la presión arterial. Asimismo, los glucocorticoides disminuyen la síntesis de óxido nítrico.

La respuesta disminuida de las catecolaminas en el choque séptico puede estar relacionada con un descenso en el número, función y sensibilidad de los beta y alfa-receptores (fenómeno de subregulación) ocasionados por el descenso de los niveles séricos del cortisol. Al ser administrados, los glucocorticoides incrementan la expresión de los receptores que presentaban el fenómeno de subregulación, es decir, regeneran la sensibilidad y la acción de los receptores adrenérgicos desensibilizados y pueden incrementar la densidad de estos receptores en los tejidos humanos.

Se encontró que las concentraciones de cortisol fueron más altas en los pacientes que recibieron vasopresores que aquellos que no los recibieron. Existen publicaciones recientes donde el tratamiento de los pacientes con un choque séptico refractario o tardío con hidrocortisona (100 mg IV cada 8 h o bien 100 mg en bolo seguido de infusión de 10 mg/h), ha demostrado mejoría en la hemodinamia con incremento de la presión arterial y discontinuación de la terapia vasopresora. Estos hallazgos sugieren que la función suprarrenal deteriorada explica, al menos en parte, la disminución de la respuesta vascular a la norepinefrina en la sepsis severa.

285

Fisiología normal suprarrenal

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) produce una elevación de la concentración plasmática de cortisol en la mayoría de los pacientes con sepsis o choque séptico.⁹ La mayor parte del cortisol circulante está unido a la globulina fijadora de corticosterooides (GFC). Del total del nivel plasmático normal de cortisol (13.5 µg/dL o 375 nmol/L), menos de 5% (0.675 µg/dL) existe como cortisol libre y es esta fracción libre la que es biológicamente activa.¹⁰ Por otra parte, la GFC es compartida como sustrato por la elastasa, enzima que desdobra la GFC y que ocasiona, por un lado, la disminución de la afinidad por el cortisol y el aumento o liberación de cortisol libre plasmático a los sitios de inflamación. En la actualidad están disponibles sólo análisis rutinarios de laboratorio que determinan el nivel total de cortisol.¹¹⁻¹³

Una vez fijado a la GFC, el cortisol pasa a través de las membranas celulares para unirse al receptor glucocorticoide (RG), de donde

este complejo RG-cortisol migra hacia el núcleo donde influye en la transcripción de genes. Los principales sitios de depuración del cortisol ocurren en dos sitios: a nivel hepático, a través de reductasas de anillo A (5β -reductasa y 5α -reductasa) y a nivel renal a través de un sistema enzimático denominado 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11β -HSD 2 con acción exclusivamente deshidrogenasa), los cuales inactivan al cortisol y favorecen su conversión a cortisona. La 11β -HSD 2 se ubica principalmente en los tejidos donde actúan los mineralocorticoides tales como riñón, glándulas sudoríparas y mucosa colónica, donde evitan la activación del receptor mineralocorticoide por parte del cortisol. Esta eliminación es compensada por la regeneración del cortisol a partir de la cortisona a través de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β -HSD 1) presente en hígado, tejido adiposo y vascular.^{14,15}

La regulación de estas enzimas es muy compleja,¹⁶ tanto que incluso los niveles elevados de ácidos biliares en los pacientes críticos han sido involucrados como inhibidores competitivos y supresores potentes de la expresión y actividad de estas enzimas metabolizadoras del cortisol.¹⁷ La correlación negativa entre la expresión y actividad de las reductasas de anillo A y los niveles circulantes de ácidos biliares sugieren que los niveles elevados de ácidos biliares reducen el metabolismo de cortisol en los pacientes críticos.

Fisiopatología de la insuficiencia suprarrenal en sepsis

Clásicamente, se consideraba que la hipercortisolemia que acompaña a la sepsis y choque séptico era producida por dos factores: primero, por una sobreactivación del eje HHS por activadores como las citocinas proinflamatorias,^{18,19} y segundo, por un aumento de la producción de cortisol ocasionado por un incremento de la corticotropina. Sin embargo, los recientes estudios han reportado lo contrario, el hallazgo de niveles bajos o suprimidos de corticotropina en este tipo de pacientes, considerando la posibilidad de una reducción del metabolismo del cortisol y la subsecuente elevación de sus niveles. Vermes *et al.* reportaron una elevación transitoria inicial de corticotropina mientras los niveles de cortisol permanecían elevados, creando así una disociación paradójica entre cortisol y corticotropina.²⁰ En 2013, Van den Berghe demostró que la elevación de los niveles de cortisol era explicada por

un incremento de 83% en la producción del cortisol comparada con el grupo control de no sépticos. De igual manera, demostraron que ante la presencia de niveles bajos de corticotropina, era plausible la existencia de un mecanismo independiente de la hipófisis, siendo lo más probable la existencia de un deterioro en la depuración del cortisol por una supresión de los niveles de reductasas de anillo A y de la 11β -HSD 2, lo que origina la hipercortisolemia (Figura 16.1).

En el mismo estudio, se mostró que los pacientes con la menor respuesta a la estimulación con corticotropina tenían la producción y depuración más bajas de cortisol. Asimismo, a pesar de que la excreción urinaria de cortisol se elevó, la relación de los metabolitos del cortisol sugiere una disminución en la actividad de las reductasas de anillo A en los pacientes críticos y una supresión neta de la conversión cortisol-cortisona. En conclusión, de acuerdo con Van Den Berghe, en los pacientes críticos, una disminución en la degradación del cortisol da origen a la elevación de los niveles circulantes de cortisol, y esto a su vez produce elevación de los niveles y actividad tisulares de cortisol en los tejidos vitales que expresan enzimas inactivadoras. Finalmente, sugieren que la baja respuesta del cortisol a la estimulación de corticotropina no refleja necesariamente insuficiencia suprarrenal, ya que la producción de cortisol en los pacientes críticos no es subnormal y la degradación está suprimida, lo que mantiene la hipercortisolemia.²¹

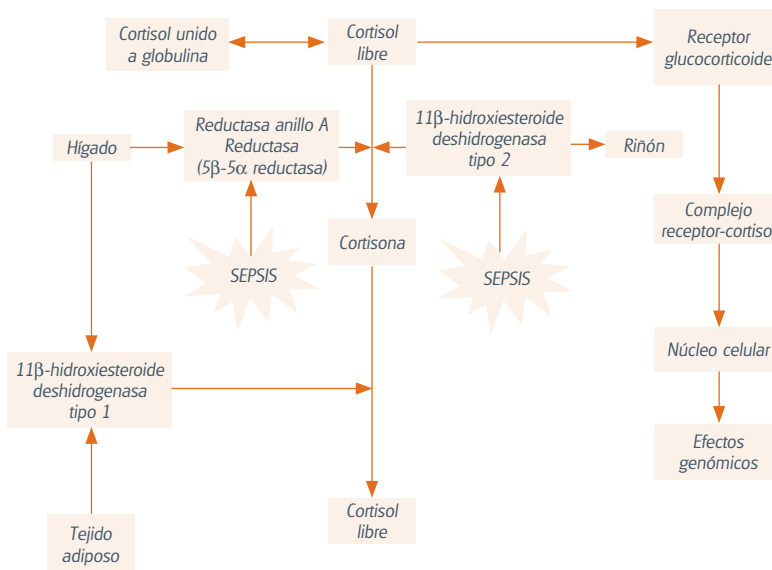


Figura 16.1. Fisiopatología del cortisol. Inhibición de sistema enzimático.

Insuficiencia suprarrenal en sepsis y choque séptico

288

Existen diferentes mecanismos demostrados que originan insuficiencia suprarrenal en los pacientes en estado crítico (Cuadro 16.2). La incertidumbre en el diagnóstico de IA es claramente evidente de la amplia variación de signos clínicos y de la incidencia observada en los diferentes estudios dependiendo de cuáles criterios diagnósticos fueron utilizados.^{22,23}

Los estudios experimentales y en humanos sugieren que los niveles elevados de cortisol no son sinónimo de un aumento en su síntesis, sino más probablemente reflejen un deterioro en la depuración plasmática del cortisol, como lo ha demostrado Van der Berghe.²¹ En animales con sepsis polimicrobiana, la sensibilidad de las células adrenocorticales a la ACTH disminuye en forma paralela a la intensidad de la inflamación con una abolición subsecuente del ritmo circadiano de la síntesis de corticosterona.²⁴ Además, la sepsis intraabdominal disminuye el número de células sintetizadoras de ACTH y la cantidad de ACTH liberadas por estas células.

En 2006, Annane²⁵ utilizó la prueba de metirapona para evaluar la integridad del eje HHS, sugirió que la IA estaba más relacionada al choque séptico que a estados críticos no sépticos y era más probable un evento secundario más que primario. En ese estudio, la prevalencia de IA fue de 60%, contrastando con otros que mostraban que era de 28% o con la población en general de < 0.01%.²⁶ Debido a que la prueba de metirapona es muy compleja para ser

Cuadro 16.2. Factores contribuyentes al desarrollo de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos.

1. Destrucción parcial de corteza suprarrenal
 - a. Enfermedad previa o desconocida asintomática: adrenalitis autoinmune, tuberculosis, metástasis
 - b. Destrucción parcial aguda: hemorragia (hemorragia retroperitoneal masiva, trombocitopenia, terapia anticoagulante); bacteriana (meningococcemia, viral o micótica)
2. Asociados con drogas
 - a. Tratamiento corticoesteroide previo desconocido
 - b. Medroxiprogesterona, acetato de megestrol
 - c. Aumentan el metabolismo del cortisol: DFH, fenobarbital, rifampicina
 - d. Cambios en la síntesis de cortisol; ketoconazol, etomidato, aminoglutetimida, metirapona, trilostano
 - e. Interfieren con acción del cortisol: suramina
 - f. Bloqueo periférico del receptor glucocorticoide: mifepristona

utilizada en forma rutinaria para el diagnóstico de IA en pacientes críticos, en la actualidad sólo se utiliza la prueba de corticotropina a dosis altas (250 µg) y se ha definido como IA a la presencia de un nivel basal de cortisol total menor de 10 µg/dL o una elevación de cortisol menor de 9 µg/dL después de la administración de corticotropina.^{25,27,28}

En animales, la extirpación de la corteza suprarrenal aumenta la mortalidad relacionada con la endotoxina, mientras que la destrucción de la médula adrenal y una corteza suprarrenal intacta no tiene efecto sobre la mortalidad.²⁹ Annane *et al.* mostraron que uno de los predictores independientes de muerte era el nivel de cortisol basal previo a la prueba de corticotropina mayor de 34 µg/dL y una delta máxima (definida como la diferencia entre el nivel basal y el valor más alto entre los 30 y 60 min posterior a la prueba de corticotropina) no mayor de 9 µg/dL, lo que correspondió a una tasa de mortalidad de 28 días de 82%.²³

La mayor parte del cortisol circulante (90%) está unido a la globulina fijadora de cortisol y el resto (10%) es una fracción libre que posee actividad biológica. Beishuizen *et al.* mostraron que la respuesta inflamatoria en el choque séptico estaba fuertemente ligada al nivel de cortisol libre.³⁰

Posteriormente Ho sugirió que el cortisol plasmático libre ofrecía un reflejo más seguro de la actividad del glucocorticoide circulante en sepsis y choque séptico comparado con el cortisol plasmático total. También, demostraron que: 1) el aumento del cortisol libre estimulado con ACTH varía en sepsis y choque séptico, mientras que el cortisol total era idéntico en este tipo de pacientes; 2) el cortisol libre basal estaba elevado comparado con el cortisol total; 3) después de la resolución de la sepsis y choque séptico, los niveles de cortisol libre descendían rápidamente mientras permanecían elevados los de cortisol total, y 4) existían menos problemas para diagnosticar IA al utilizar la fracción libre de cortisol como criterio de diagnóstico comparado con cortisol total.³¹

Tratamiento con esteroides en sepsis y choque séptico

El uso de esteroides sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos en el manejo de la sepsis en los últimos años. La controver-

sia se ha incrementado por el reciente resultado del estudio CORTICUS,³² y su comparación con el estudio previo de Annane.²² A pesar de que en ambos estudios los esteroides mostraron una reversión del choque y un destete más rápido de la infusión de vasopresores, comparado con el placebo, CORTICUS no mostró una mejor supervivencia. Sin embargo, se han mostrado grandes diferencias entre ambos estudios. En el estudio de Annane (donde el tratamiento fue hidrocortisona a bajas dosis durante 7 días), los pacientes eran más gravemente afectados, con choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, que tuvieron un diagnóstico de choque séptico más temprano (tiempo de inclusión: 8 vs. 72 h), con hipotensión más severa y dosis muy alta de vasopresores al momento de ser incluidos en el estudio. Y lo más importante, se demostró una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con hidrocortisona (53% vs. 63%) del grupo control (RR 0.67; IC 95%, 0.47-0.95; *p* 0.02) sin incrementar efectos adversos.

El estudio CORTICUS fue suspendido cuando sólo se habían incluido 499 en lugar de los 800 pacientes propuestos, por lo que se le dio una baja potencia. CORTICUS enroló pacientes sin estado de choque sostenido, sin considerar la respuesta de la hipotensión arterial ante vasopresores y con un riesgo bajo de muerte. Un análisis posterior de los pacientes de CORTICUS mostró un subgrupo de pacientes que fue tratado con hidrocortisona, tenían una presión sistólica persistente BP < 90 mm Hg en el día 1 después de la terapia con líquidos y vasopresores, y mostraron una reducción absoluta de la mortalidad de 11.2%, comparada con 56.1% del grupo de control; estos resultados son similares a los encontrados en el estudio de Annane.

El uso y los efectos de los esteroides en sepsis y choque séptico ha sido evaluado en diferentes multianálisis de estudios que utilizaron corticoesteroides (Cuadro 16.3). De ellos, destacan los de Marik,³³ Annane,³⁴ y Minneci,³⁵ donde hacen referencia sobre la disminución de la prolongación del tiempo de choque, y la reducción de la mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico. Sin embargo, la revisión de Kalil y Sun³⁶ concluyen que no existe evidencia actual en el uso empírico de esteroides a bajas dosis para pacientes con sepsis severa o choque séptico. También, en estos metaanálisis se reportaron los principales efectos anormales por el uso prolongado de esteroides (Cuadro 16.4).

Cuadro 16.3. Efectos corticoesteroides (incluida hidrocortisona a dosis moderada) en sepsis y choque séptico.

1. Respuesta inmunológica
 - Reducción de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva, fosfolipasa A2 y elastasa del neutrófilo
 - Reduce niveles de citocinas proinflamatorias, de moléculas de adhesión y síntesis de receptores
 - Modulación de la expresión de receptores Toll-like 2 y 4
 - Promueve la desviación hacia la respuesta inmunológica Th-2
 - Estimulación de mecanismo antiinflamatorio
 - Evita la inducción del factor inhibidor de la migración del macrófago
 - No promueven supresión inmunológica
 - Promueven la resolución de falla orgánica sin incrementar el riesgo de sobreinfección
2. Sistema cardiovascular
 - Incremento de la PAM
 - Aumento de las resistencias vasculares sistémicas
 - Disminución de la duración de choque
 - Mantenimiento de la integridad del endotelio
 - Disminuye permeabilidad capilar
 - Aumenta la actividad inotrópica del miocardio
 - Reducción de dosis de catecolaminas en infusión
 - Acción sinérgica con noradrenalina y angiotensina II
3. Coagulación y fibrinólisis
 - Procoagulante: aumenta el nivel sérico de factor VII y factor Von Willebrand
 - Inhibición de la fibrinólisis: aumento de la actividad del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno
 - Anticoagulación: inhibe agregación plaquetaria y disminuye la actividad procoagulante mediada por el factor tisular
4. Apoptosis
 - Efectos proapoptosis sobre linfocitos T, eosinófilos, osteoblastos y fibroblastos
 - Efectos antiapoptosis sobre neutrófilos, eritroblastos y células de glándulas mamarias, ovarios e hígado

291

Cuadro 16.4. Complicaciones relacionadas con el tratamiento con corticoesteroides en sepsis y choque séptico.

Hemorragia gastrointestinal

Hiperglucemia

Hipernatriemia

Debilidad muscular clínica

Evento cerebrovascular

Infarto de miocardio

Isquemia periférica

Trastornos psiquiátricos

Elevación de enzimas hepáticas

Dehiscencia de sutura quirúrgica

Sobreinfección

Por otro lado, en el 2013 la SSC publicó sus guías³⁷ (véase el Capítulo 19) donde dan a conocer las siguientes recomendaciones en relación con el uso de esteroides en sepsis y choque séptico:

1. *Los corticoesteroides no deben administrarse para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (Grado 1D)*
2. *La hidrocortisona sólo debe utilizarse en pacientes adultos con choque séptico, que no tienen una respuesta favorable a la reanimación con líquidos y vasopresores, y que tengan inestabilidad hemodinámica*
3. *Cuando se decida utilizar hidrocortisona, se debe de administrar en infusión continua (Grado 2D)*
4. *La dosis de hidrocortisona recomendada es de 200 mg/día (Grado 2C)*
5. *Suspender la hidrocortisona en cuanto se detengan los vasopresores (Grado 2D)*
6. *No utilizar la prueba de estimulación con ACTH para identificar a los pacientes con choque séptico que deben recibir hidrocortisona (Grado 2B)*

Referencias

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
2. Townsend SR, Dellinger SP, Levy MM, Ramsay G. Implementing the Surviving Sepsis Campaign, 2005.
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606-18.
4. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):494-503.
5. Carrillo ER, Carrillo CJR, Carrillo CLD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301-8.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
7. Van Leeuwen HJ. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappa B activation and hemodynamics in late septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(5):1074-7.
8. Marik PE. Steroids and drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. *Chest.* 2003;124(5):2033-4.
9. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936;138:32.
10. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care.* 2005;11(5):440-53.

11. Beishuizen A, Thijs L, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1584-91.
12. Marik PE. Critical illness-related corticostroid insufficiency. *Chest.* 2009;135:181-93.
13. Annane D. Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1868-9.
14. Fruchter O, Zoumakis E, Alesci S. Intracrine modulation of gene expression by intracellular generation of active glucorticoids. *Steroids.* 2006;71:1001-6.
15. Cooper MS, Stewart PM. 1-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4645-54.
16. Tomlinson TW, Walker BA. 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type I: A tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev.* 2004;25:831-66.
17. Stauffer AT, Rochat MK, Dick B, Frey FJ, Odermatt A. Chenodeoxycholic acid and deoxycholic acid inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and cause cortisol-induced transcriptional activation of the mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 2002 Jul 19;277(29):26286-92.
18. Burstein SR, Engeland WC. Dissociation of ACTH and glucorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:175-80.
19. Coolens JL, Van Baelen H, Heyna W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem.* 1987;26:197-200.
20. Vermes J, Beishuizers A. The hypothalamic-pituitary-adrenal responses to critically illness. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:495-511.
21. Boonem E, Vervenne H, Van den Berghe G. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013;368:477-88.
22. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7):862-71.
23. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;283(8):1038-45.
24. Carlson DE, Chiu WC, Scales TM. Cecal ligation and puncture in rats interrupts the circadian rhythm of corticosterone and adrenocortical responsiveness to adrenocorticotrophic hormone. *Crit Care Med.* 2006;34:1178-84.
25. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1319-26.
26. Kidess AI, Caplan RH, Reymertson BH. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc.* 1983;68:435-41.
27. Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis. *Curr Pharm Des.* 2008;14(19):1882-6.

28. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurement of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350:1629-38.
29. Witek-Janusek L, Yelich MR. Role of the adrenal cortex and medulla in the Young rats's glucoregulatory response to endotoxin. *Shock.* 1995;3:434-9.
30. Beishuizen A, Thijs I, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1584-91.
31. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):105-14.
32. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111-24.
33. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:1937-49.
34. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009;301:2362-75.
35. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:308-18.
36. Kalil AC, Sun J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: The use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversial. *Intens Care Med.* 2011;37:420-9.
37. Dellinger P, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.

TERAPIA NUTRICIONAL EN SEPSIS

Hania González Terrones

17

Introducción

295

El tratamiento nutricional en pacientes críticos tiene un efecto favorable en la supervivencia y morbilidad.¹ La terapia nutricional permite mejorar el control metabólico del paciente séptico y, por tanto, es indispensable. Después de la reanimación inicial del paciente grave debe iniciarse una nutrición temprana, ideal antes de 36 a 48 horas para minimizar los efectos de la respuesta metabólica al ayuno y al estrés y prevenir el desarrollo de desnutrición aguda, complicaciones infecciosas y la disfunción orgánica múltiple.

La desnutrición se asocia con un incremento en la prevalencia de infecciones, desequilibrio de líquidos y electrolitos, disminución de la respuesta ventilatoria, depresión de la respuesta inmunológica, disminución de la capacidad funcional debido a la pérdida de masa magra y aumento en la estancia hospitalaria, costos de atención, morbilidad y mortalidad.²

Respuesta metabólica en el paciente crítico

El paciente séptico se caracteriza por presentar un estado catabólico con aumento en la respuesta inflamatoria secundario al incremento de las hormonas contrarreguladoras, principalmente cortisol, catecolaminas y glucagón, así como de citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8 y TNF- α . Este ambiente hormonal e inflamatorio produce un incremento de la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la lipólisis elevando los niveles sanguíneos de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Sin embargo, la resistencia a la insulina

y la inhibición de la lipoproteinlipasa generadas por la respuesta inflamatoria dificultan la utilización de estos sustratos.

La resistencia a la insulina mantiene la hiperglucemia, sin embargo, a pesar de los altos niveles en sangre, la glucosa es incapaz de entrar a la célula por lo que se acentúa la proteólisis en un intento de obtener energía a través de la vía de la gluconeogénesis.

Objetivos de la terapia nutricional

296

La terapia nutricional debe ser parte del protocolo de atención a los pacientes con sepsis, y en general a los pacientes críticos. Esta terapia tiene como objetivos minimizar el balance negativo de energía y proteínas, disminuir la pérdida de masa muscular, mantener las funciones de los distintos órganos y sistemas, favorecer la cicatrización, reducir las complicaciones infecciosas, favorecer los periodos de recuperación y modificar los cambios metabólicos y funcionales a través de la utilización de sustratos específicos.³

La única contraindicación de la terapia nutricional es la inestabilidad hemodinámica, por lo que el paciente con choque séptico debe estabilizarse antes de iniciar cualquier manejo nutricional.

Valoración nutricional en el paciente séptico

El paciente séptico puede clasificarse como bien nutrido, en riesgo de desnutrición o con desnutrición establecida. Deben evaluarse: la antropometría del paciente, la pérdida de peso, las comorbilidades y los efectos que cada enfermedad tengan en el estado nutricional, síntomas gastrointestinales que repercutan en la alimentación como náusea, vómito, dolor o distensión abdominal e incluso anorexia asociada con fármacos o depresión. Debe valorarse si el paciente es capaz de alimentarse o si su condición en ese momento amerita una medida de terapia nutricional especializada, como nutrición enteral o parenteral.

Es necesario completar la valoración nutricional clínica con una evaluación bioquímica, recalcando que la respuesta metabólica y la inflamación incrementan la proporción de proteínas reactantes de fase aguda y disminuyen la de proteínas como la albúmina, que en este tipo de pacientes no es un marcador nutricional específico.

Una vez que se determina el diagnóstico nutricional del paciente debe procederse a determinar sus requerimientos nutricionales, incluidas calorías, proteínas, micronutrientes y líquidos.

Cálculo de requerimientos

La calorimetría indirecta sigue siendo el estándar de oro para calcular el gasto energético basal de los pacientes, pero si no se cuenta con ella las ecuaciones predictivas que calculan el gasto energético en reposo, complementadas con un factor de estrés metabólico pueden acercarse al requerimiento energético total del paciente. Para el cálculo de requerimientos en los pacientes obesos se debe de ajustar el peso ideal y en el caso de pacientes desnutridos se debe utilizar el peso real con la finalidad de no sobrealimentarlos.

El cálculo de requerimientos en el paciente crítico va de 20 a 30 kcal/kg/d con un requerimiento proteico entre 1.2 y 2 g/kg/d. La cantidad de energía y proteínas totales que se administrarán a un paciente dependen de su grado de estrés metabólico y de su tolerancia. Es importante recalcar que no siempre es posible alcanzar una meta calórica o proteica. Las pautas para incrementar o no el aporte dependen exclusivamente de la tolerancia metabólica del paciente, así como de su condición clínica.

Para evaluar si el aporte proteico está siendo adecuado es importante monitorear el nitrógeno ureico en orina de 24 h. Una terapia nutricional adecuada deberá disminuir el balance nitrogenado negativo.

La glucosa es la fuente energética principal y los carbohidratos deben representar entre 50 y 60% del total de las calorías no proteicas del paciente. Se recomienda no sobrepasar 5 g/kg/d y mantener niveles de glucemia menores a 150 mg/dL.

Las grasas son fuente de ácidos grasos esenciales, por lo tanto su administración es indispensable para prevenir su déficit y lograr la absorción adecuada de las vitaminas liposolubles. Las grasas son necesarias para la síntesis de eicosanoides y el funcionamiento del sistema inmunitario. Su aporte debe ser menor de 2 g/kg/d.⁴

En el paciente séptico hay que valorar el aporte de lípidos con predominio de ácidos grasos omega 3 ya que por sus propiedades antiinflamatorias podrían generar efectos no deseados en estos casos.

El requerimiento basal de líquidos suele ser de 30 a 40 mL/kg de peso al día, agregando las pérdidas extra en caso de fiebre, drenajes, fístulas, vómito, diarrea y sangrado, entre otras.

Vía de administración de la terapia nutricional

Las causas de sepsis son múltiples, de ellas depende la vía de elección que se utilizará para iniciar el tratamiento nutricional del paciente. Siempre que el paciente pueda tolerar la vía oral, ésta debe ser la vía de elección, ya sea con una dieta completa a base de alimentos o adicionada con suplementos líquidos para completar el requerimiento calórico-proteico.

Si la vía oral no puede ser la vía de alimentación y el paciente tiene un tubo digestivo funcional, la vía de elección es la enteral, ya sea por sonda nasogástrica o nasoenteral, dependiendo de la presencia o no de riesgo de broncoaspiración. El riesgo de broncoaspiración en un paciente séptico puede estar condicionado por alteraciones en el estado de alerta, alteraciones de la deglución, gastroparesia o retardo en el vaciamiento gástrico por cualquier causa. En estos casos el abordaje pospilórico es siempre el indicado.

En los casos en que se prevea que el paciente va a requerir nutrición enteral por más de 6 semanas debe procederse a la colocación de una sonda de gastrostomía o una yeyunostomía para la terapia a largo plazo.

La utilización de la vía enteral mantiene la integridad intestinal y ayuda a modular la respuesta inmune disminuyendo el riesgo de traslocación bacteriana y estimulando el flujo sanguíneo. Está demostrado que la nutrición enteral en pacientes críticos disminuye la morbilidad infecciosa comparada con la nutrición parenteral.⁵

Cuando la vía enteral es insuficiente o no se puede lograr se debe iniciar el apoyo parenteral. De hecho cada vez es más frecuente el uso de nutrición mixta o nutrición parenteral complementaria en aquellos pacientes que toleran cantidades mínimas de nutrición enteral pero cuyo efecto trófico en la mucosa intestinal es indispensable, y la nutrición parenteral ayuda a completar el requerimiento calórico-proteico.⁶

La nutrición parenteral en el paciente séptico se administra generalmente mediante un catéter venoso central. Es necesario que la nutrición parenteral se administre en una vía exclusiva para disminuir las complicaciones y las incompatibilidades fármaco-nutriente. Si puede colocarse un catéter multilumen la nutrición parenteral debe ir siempre en el lumen distal, con el fin de disminuir el contacto de la misma con otras sustancias.

Si el paciente va a requerir una nutrición mixta por menos de 15 días, puede indicarse la nutrición parenteral periférica. Este tipo de

nutrición debe tener una osmolaridad menor a 900 mOsm/L para disminuir las complicaciones, principalmente flebitis. Actualmente se cuenta con fórmulas fabricadas en bolsas tricámaras que al momento de activarse mezclan todos los nutrientes pero disminuyen el riesgo de contaminación por su mínima manipulación. A pesar de que estas preparaciones disminuyen los errores en la prescripción y las complicaciones metabólicas al tener rangos de seguridad en las concentraciones de los nutrientes, hay que recordar que no todos los pacientes tienen el mismo requerimiento calórico-proteico, por lo que la prescripción debe realizarla personal calificado.

Micronutrientes e inmunonutrición

Los micronutrientes son las vitaminas y los oligoelementos, son de suma importancia en la respuesta al cáncer, las quemaduras, la sepsis y los politraumas. Existe evidencia de que el paciente crítico en general presenta niveles plasmáticos bajos de ácido ascórbico. El requerimiento normal de vitamina C se incrementa debido a la oxidación de ascorbato por las especies reactivas de oxígeno. Se recomienda incrementar el aporte de antioxidantes como vitamina C, retinol, vitamina E, betacarotenos y selenio en los pacientes críticos.⁷

Las vitaminas, oligoelementos o minerales son indispensables para catalizar reacciones metabólicas y para llevar a cabo distintas funciones, por lo que los estados hipercatabólicos se caracterizan por demandas aumentadas de los mismos, ya sea por mayor utilización o por incremento en sus pérdidas.

Los electrolitos, principalmente sodio, potasio, calcio, cloro y fosfatos deben ajustarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente y corregirse cada vez que sea necesario.⁸

La inmunonutrición se define como el uso de nutrientes específicos que incrementan la respuesta inmune y atenúan la respuesta metabólica al trauma. Los principales inmunonutrientes son la glutamina, la arginina y los ácidos grasos omega 3.

La glutamina ayuda a disminuir la utilización hepática de proteínas, favorece el equilibrio ácido-base, es fuente energética directa para el hepatocito y un sustrato para la gluconeogénesis, síntesis de proteínas y síntesis de nucleótidos. La glutamina evita la pérdida muscular, favorece el balance nitrogenado y la inmunidad. Al ser una excelente fuente energética para el enterocito mantiene la integridad del sistema gastrointestinal, disminuye la traslocación bacteriana y la sepsis. El efecto de la glutamina se logra con dosis mayores a 0.5 g/kg/d por 10 días o más.

La arginina es un sustrato para la síntesis del óxido nítrico y presenta efectos anabólicos, inmunoestimuladores y regula la liberación de insulina y catecolaminas. La dosis de arginina recomendada en el paciente séptico oscila entre 0.5 y 1.5 g/kg/d.

Complicaciones de la terapia nutricional

La terapia nutricional, ya sea enteral o parenteral, puede presentar complicaciones mecánicas, metabólicas, gastrointestinales e infecciosas. La mayoría de las complicaciones son prevenibles y pueden detectarse de manera temprana, por lo que rara vez condicionan la suspensión del tratamiento.

300

Nutrición enteral, complicaciones más frecuentes

- Residuo gástrico elevado. *Cuando se mide una cantidad mayor a 150 mL. En estos casos se recomienda suspender una hora la nutrición y revalorar. En caso de que el residuo no disminuya hay que evaluar las distintas causas de retardo en el vaciamiento gástrico y si es necesario se puede agregar un procinético y disminuir la velocidad de infusión de la nutrición*
- Diarrea. *Se considera diarrea con más de cinco evacuaciones de consistencia líquida en un periodo de 24 h o dos evacuaciones de volumen superior a 1 000 mL/día. Hay que recalcar que todas las fórmulas enterales tienen osmolaridades distintas por lo que se tiene que hacer una adecuada selección de la misma. Casi todos los pacientes sépticos que tienen comprometidas sus funciones normales pueden beneficiarse de fórmulas semielementales o elementales para que su absorción sea más fácil. La recomendación inicial para esta complicación es disminuir la velocidad de infusión de la nutrición y descartar otras causas de diarrea*
- Broncoaspiración. *El mayor riesgo lo tienen los pacientes con alteraciones del estado de alerta o trastornos de la deglución. Para minimizar el riesgo en este tipo de pacientes se recomienda una nutrición pospilórica.*

Nutrición parenteral, complicaciones más frecuentes

- Hipertrigliceridemia: *valores mayores a 350 mg/dL. Se debe recordar que la hiperglucemia es una causa de hipertrigliceridemia secundaria, por lo que debe realizarse un cálculo de calorías*

totales adecuado y ajustar las dosis de insulina necesarias para mantener los niveles de glucemia dentro de rangos normales. No se debe sobrealimentar a los pacientes

- Sepsis asociada con catéter. *Se debe corroborar la presencia del mismo microorganismo en un cultivo de sangre y de una parte del catéter. En estos casos es indispensable el cambio del catéter, pero teniendo en cuenta que debe lograrse otra vía de nutrición lo antes posible*

Conclusión

La terapia nutricional en el paciente séptico debe ser indicada lo más temprano posible una vez que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, debe adecuarse a los requerimientos y necesidades de cada caso para lograr modular las respuestas metabólica e inflamatoria, disminuir la pérdida de masa magra y reducir la tasa de complicaciones, la estancia hospitalaria y los costos de atención.

301

Referencias

1. González M, et al. Influencia de la inmunonutrición sobre el estado general, nutricional y estancia hospitalaria en pacientes postoperados de sepsis abdominal. *Cirujano General*. 2011; 33(4): 236-242.
2. Monti A. Desnutrición hospitalaria; una patología subdiagnosticada. *Asociación Médica Argentina*. 2008;121(4):25-8.
3. Agudelo M, et al. Incidencia de complicaciones del soporte nutricional en pacientes críticos: estudio multicéntrico. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(3):537-45.
4. Carrillo R. Sepsis. *Academia Mexicana de Cirugía*. México; 2009. Capítulo 28.
5. De Luis D, et al. Dietoterapia, Nutrición clínica y metabolismo. España: Ed. Díaz de Santos; 2010. Capítulo 34.
6. Arenas H, et al. Nutrición enteral y parenteral. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. Capítulo 37.
7. Muñoz M, Pérez C, Bermejo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(1):37-47.
8. Prelack K, et al. Micronutrient supplementation in the critically ill patient: strategies for clinical practice. *J Trauma*. 2001;51(3):601-20.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA SEPSIS

Karen Gómez-Mediavilla
Inmaculada Alía
Miguel A. de la Cal

18

Introducción

303

Se mencionó en capítulos anteriores que la sepsis grave se diagnostica en 10 a 20% de los pacientes ingresados en las UCI y conlleva una mortalidad que oscila entre 21 y 55%.¹⁻¹⁰

En el año 2004 diferentes sociedades científicas –*European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, International Sepsis Forum*– elaboraron recomendaciones sobre el tratamiento de la sepsis grave y el choque séptico dentro del proyecto *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*¹¹ que fueron actualizadas en 2008¹² y 2012.¹³ Su finalidad es promover el reconocimiento y tratamiento tempranos de la sepsis con el fin de reducir su elevada mortalidad (véase el Capítulo 19). Las medidas propuestas se sintetizaron en un *bundle*, esto es, un paquete de cuatro o cinco acciones que se consideran de eficacia clínica demostrada, que si se aplican de manera sistemática y conjuntamente producen un efecto beneficioso que se considera superior al efecto de las medidas individualmente, porque todas juntas actúan de manera sinérgica.¹⁴

Asimismo, en la elaboración del *bundle* se asume que las pocas medidas incluidas son suficientes para lograr el efecto deseado. Cualquier otra acción adicional únicamente tendría un efecto marginal. Este concepto es fundamental en situaciones complejas como la sepsis grave, en que el resultado final depende de aspectos tan dispares como la reanimación inicial, el tratamiento antibiótico, las medidas de soporte, los tratamientos adyuvantes o la prevención de complicaciones. Una ventaja de los *bundles* es que tanto su cumplimiento como su efecto se pueden medir fácilmente y a corto plazo, lo que permite comparar resultados. La eficacia de los *bundles* recomendados en la SSC ha sido evaluada en diferentes estudios observacionales.

El estudio Edusepsis, que se realizó en 59 UCI españolas en las que se implementó un programa educativo dirigido a mejorar el reconocimiento temprano de la sepsis, así como del cumplimiento de los *bundles* recomendados en la SSC, mostró que la intervención fue capaz de aumentar el cumplimiento de las recomendaciones y de reducir la mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis grave o choque séptico (82% de los enfermos estudiados) de 42.5 a 38.7%. Este descenso se mantuvo, 38.5%, un año después de la intervención.¹⁵ El cumplimiento de todas las medidas que se debían implementar en las primeras 6 h (*bundle* de reanimación) aumentó desde 6.3% en el periodo preintervención hasta 12.9% en el periodo posintervención, volviendo al cabo de un año a cifras similares a las del periodo preintervención, 7.3%.

Las medidas cuya implementación aumentó durante los periodos de estudio y que potencialmente podrían haber contribuido a la reducción de la mortalidad son las relacionadas con mayor atención a la reanimación, expansión de volumen hasta obtener presión venosa central ≥ 8 mm Hg, uso de vasopresores y medición del lactato. Lamentablemente en este estudio no están evaluados los posibles cambios en el uso temprano de antibióticos apropiados, sólo se menciona el uso de antibióticos de amplio espectro en las primeras 6 h cuya prescripción disminuyó en el último periodo de estudio, de 65 a 57% sin que afectara a la mortalidad.

En el año 2010 se publicó otro estudio sobre la implementación de las recomendaciones de la SCC sobre un total de 15 022 pacientes con sepsis grave, 71% con choque, atendidos en 165 hospitales entre 2005 y 2008.¹⁶ Durante el periodo de estudio, el cumplimiento de todas las medidas incluidas en el *bundle* de las primeras 6 h aumentó significativamente desde 10.9 hasta 31.3%. La mortalidad disminuyó desde 37 hasta 30.8% ($p < 0.001$). Al igual que en el estudio Edusepsis tampoco se evaluaron los cambios en la prescripción precoz de antibióticos apropiados. Sin embargo en este estudio se incrementó la prescripción de antibióticos de amplio espectro en las primeras 6 h de 60 a 67%.

Poco después se publicó un metaanálisis que mostró una clara asociación entre la utilización de *bundles* y el aumento de la supervivencia.¹⁷ El metaanálisis incluyó ocho estudios, un ensayo clínico con asignación aleatoria y siete estudios de tipo antes-después, que trataron a pacientes con sepsis grave o choque séptico de manera dirigida por la saturación venosa central y que cuantificaron el empleo de al menos cinco de las siguientes intervenciones: antibióticos, líquidos, vasopresores, agentes inotrópicos, transfusión de hemáties, corti-

coesteroides, proteína C activada, insulina, ventilación mecánica con bajo volumen tidal. El efecto sobre la supervivencia del tratamiento de acuerdo con un *bundle* de sepsis fue consistente en los ocho estudios (prueba de heterogeneidad: $I^2 = 0\%$, $p = 0.97$).

De manera global hubo un aumento significativo en la supervivencia asociado al tratamiento con *bundle* (OR 1.91; IC 95%, 1.49-2.45, $p < 0.0001$). El análisis de los estudios que informaban sobre el tratamiento antibiótico mostró en el conjunto de los estudios una reducción significativa del tiempo entre la inclusión en el protocolo y la administración de antibióticos (diferencia media ponderada -0.58 h; IC 95%, -0.85 a -0.33, $p < 0.001$), y un incremento en la probabilidad de recibir tratamiento antibiótico apropiado (OR 3.06; IC 95%, 1.69-5.53, $p = 0.0002$) asociados al tratamiento con *bundles*. Estos hallazgos se deben interpretar bajo la hipótesis de que la reducción de la mortalidad asociada al empleo de *bundles* en la sepsis grave se relaciona con la administración de tratamiento antibiótico precoz y apropiado.

En conjunto, pues, la evidencia disponible muestra que la aplicación de los *bundles* de reanimación de la sepsis grave se asocia con un incremento de la supervivencia, entre 5 y 7%. Sin embargo, persiste incertidumbre sobre qué medidas de las incluidas están más fuertemente asociadas con esos resultados. Posiblemente la administración precoz de antibióticos de amplio espectro es una pieza clave en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave.

En este capítulo se analizan aspectos relacionados con el tratamiento antibiótico de los pacientes con sepsis que se plantean frecuentemente en la práctica clínica, como neumonía e infección intraabdominal, los criterios para iniciar la antibioticoterapia, el modo de incrementar la adecuación del tratamiento antibiótico empírico, la pertinencia de realizar tratamiento combinado, la duración más adecuada, y el modo de monitorear la respuesta clínica al tratamiento. El tratamiento específico de la sepsis de otro origen (p. ej., meningitis, infección de partes blandas), puede encontrarse en las numerosas guías disponibles

Tratamiento antibiótico precoz y adecuado

La importancia de la administración de antibióticos en la sepsis ha sido estimada en numerosos estudios.

En un estudio clínico aleatorio que evaluó la seguridad y eficacia de lenercept en 1 342 pacientes adultos con sepsis grave, se reali-

zó un subanálisis del efecto del tratamiento antibiótico inicial sobre la mortalidad en 904 pacientes con confirmación microbiológica de la infección.¹⁸ El tratamiento antibiótico se consideró adecuado si el paciente recibió al menos un antimicrobiano al que el microorganismo causal fuese susceptible dentro de las primeras 24 h desde el diagnóstico de sepsis grave. La mortalidad fue de 24% en los pacientes que recibieron tratamiento apropiado en las primeras 24 h y de 39% en los que no lo recibieron. Tras ajustar por la presencia de comorbilidades, la puntuación del *propensity score* para recibir tratamiento inadecuado, la gravedad de la enfermedad, las disfunciones orgánicas y las características de la infección, el tratamiento antibiótico inadecuado se asoció de manera independiente con una reducción de la mortalidad (OR 0.56; IC 95%, 0.38-0.83).

Un estudio retrospectivo de 5 715 pacientes con choque séptico, de los cuales 82.2% tuvieron una infección documentada y 17.8% una infección sospechada, mostró que el tratamiento antibiótico empírico fue apropiado en 80.1% de los pacientes. La definición de tratamiento antibiótico apropiado fue administración, en las primeras 6 h tras la aparición de la hipotensión arterial, de un antibiótico con actividad *in vitro* para el microorganismo causante de la infección o de un antibiótico recomendado para el tratamiento del foco de infección en el caso de infecciones sin documentación microbiológica.

El porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico empírico adecuado varió de acuerdo al tipo de microorganismo causante de la infección: 77.8% para grampositivos, 83.7% para gramnegativos, 84.6% para anaerobios y sólo 43.7% para infecciones por hongos. La supervivencia al alta del hospital fue 52% en el grupo de pacientes con tratamiento antibiótico adecuado y 10.3% en el grupo de pacientes con tratamiento antibiótico inicial no adecuado. El análisis multivariante de los factores asociados con la supervivencia mostró que el factor que se asoció de manera más robusta con el desenlace favorable fue el tratamiento antibiótico inicial apropiado (OR 8.99; IC 95%, 6.60-12.23, $p < 0.0001$).¹⁹ Esta diferencia en el impacto del tratamiento antibiótico apropiado sobre la mortalidad es la mayor magnitud publicada.

Diferentes estudios en pacientes con bacteriemias o con sepsis grave o choque séptico han mostrado que entre 10 y 30% de los pacientes reciben tratamiento antibiótico inadecuado y que existe un aumento de la mortalidad asociado de manera independiente con la administración de un tratamiento antibiótico inadecuado.

Kumar *et al.*²⁷ realizaron un estudio retrospectivo y multicéntrico para analizar el impacto en la mortalidad del retraso en

el inicio del tratamiento antibiótico en 2 154 pacientes con choque séptico que recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado tras el inicio de la hipotensión arterial (tiempo hasta inicio de tratamiento: mediana 6 h, rango intercuartil: 2 a 15 h), reportaron que, cada hora de retraso en la administración de tratamiento eficaz desde el inicio de la hipotensión arterial, se asoció con un descenso medio de la supervivencia hospitalaria de 7.6% en términos relativos.

El retraso en el tratamiento antibiótico adecuado se debe fundamentalmente a la prescripción de antibióticos de manera empírica que no son activos *in vitro* frente a los microorganismos causantes de la infección, bien porque los microorganismos son resistentes a los antimicrobianos prescritos^{28,29} o porque la infección está causada por microorganismos que, como los hongos, necesitan antimicrobianos que habitualmente no se incluyen como tratamiento empírico.^{19,23,28,29}

En un análisis de 300 pacientes con choque séptico incluidos en un ensayo clínico que comparó el tratamiento de los pacientes guiado de acuerdo al aclaramiento del lactato o a la saturación venosa central de O₂ (SvO₂), en el que la mediana de tiempo hasta la administración de antibióticos de amplio espectro de manera empírica fue 115 min (rango intercuartil: 65 a 175), no se encontró asociación entre el tiempo hasta la administración de antibióticos durante las primeras 6 h y la mortalidad hospitalaria. En 59% de los pacientes el tratamiento antibiótico se inició después del diagnóstico del choque y presentaron una mortalidad significativamente superior que los pacientes en los que el tratamiento antibiótico se inició antes del diagnóstico del choque (OR 2.35; IC 95%, 1.12-4.53).³⁰

Los resultados de todos estos estudios muestran la importancia de iniciar el tratamiento antibiótico empírico en el momento en que se diagnostica el choque séptico. Un estudio reciente aborda si esa urgencia del tratamiento antibiótico también es aplicable a enfermos con sepsis sin choque.

Hranjec *et al.*³¹ han publicado recientemente los resultados de un estudio cuasi-experimental, de tipo antes-después en 201 pacientes críticos posquirúrgicos con 484 episodios de infección adquirida en la UCI. Compararon la eficacia y seguridad de iniciar el tratamiento antibiótico precozmente o tras conocer el resultado de los cultivos. Los pacientes incluidos eran adultos, quirúrgicos o traumatizados con sospecha de infección. El 70% tenía al menos dos criterios de respuesta inflamatoria sistémica y un fracaso orgánico. Fueron excluidos los enfermos con choque o con infección previa conocida. En la primera fase se usó un protocolo agresivo, de forma que ante la sospecha de infección, se extraían hemocultivos y se

iniciaba tratamiento antibiótico empírico, que era suspendido a las 72 h si los cultivos eran negativos. En la segunda fase, se usó un protocolo conservador, en el que se retrasaba el inicio del tratamiento antibiótico hasta tener la evidencia microbiológica de infección. Como era esperable, el tiempo desde la extracción de los hemocultivos hasta el inicio del tratamiento antibiótico fue menor en la fase agresiva, 12 vs. 22 h ($p < 0.0001$) y en el periodo de tratamiento conservador hubo mayor porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico inicial apropiado, dado que ya se conocían los resultados de los cultivos (74% vs. 62%, $p 0.01$); también fue menor la duración del tratamiento antibiótico (mediana: 10 vs. 11 días, $p 0.2$).

La mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo con tratamiento conservador, 21 frente a 40% en el grupo con inicio precoz del tratamiento. Esa diferencia en la mortalidad se mantuvo tras ajustar por edad, género, existencia de trauma, APACHE II y la localización de la infección, siendo significativamente superior en el grupo de protocolo agresivo (OR 2.5; IC 95%, 1.5-4). Este estudio plantea la necesidad de un ensayo clínico que valore la estrategia de tratamiento antibiótico empírico precoz o tratamiento antibiótico tras la confirmación de la infección en los enfermos quirúrgicos con gravedad moderada (APACHE II marcador < 20), sin choque, con sospecha de infección, criterios de respuesta inflamatoria sistémica y al menos un fracaso orgánico, excluyendo el choque.

¿Cómo elegir el tratamiento antibiótico empírico?

El tratamiento antibiótico empírico de la sepsis grave se basa en la identificación del foco de infección, la valoración de la flora potencialmente patógena más probable según las características epidemiológicas locales, el riesgo de infección por microorganismos multi-resistentes y la gravedad del enfermo.

La localización más frecuente de la infección en los pacientes con sepsis grave o choque séptico es la respiratoria, que puede llegar a ser el origen de la sepsis en hasta 50 a 60% de los pacientes.^{1,3,4-7,32} En el caso de pacientes con patología quirúrgica, el origen más frecuente es el abdominal.³³

En los casos de infección con aislamiento de microorganismos en las muestras para cultivo, los bacilos gramnegativos aerobios representan entre 50 y 60% de los aislamientos, los cocos grampositivos entre 40 y 50%, y existe una variación para la frecuencia

de hongos desde 2 hasta 19% en los diferentes estudios epidemiológicos.^{1,2,5-8,35} No existe documentación microbiológica de la infección que causa la sepsis en 30 a 50% de los pacientes a los que se les toma muestras para cultivo.^{1,6,7}

Un factor que modifica sensiblemente la elección del tratamiento antibiótico empírico es el patrón de resistencia a antimicrobianos propio de cada UCI. Los datos más recientes del NHSN (*National Healthcare Safety Network*) muestran una resistencia de *S. aureus* a la meticilina de hasta 59%, una resistencia de *E. faecalis* a vancomicina de hasta 9%, un porcentaje de *P. aeruginosa* resistente a imipenem de hasta 30%, un porcentaje de *Klebsiella sp.* o de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación de hasta 29 y 19%, respectivamente.³⁴ En las UCI de países europeos, la frecuencia de *S. aureus* resistente a meticilina oscila entre 20 y 50%,³⁵⁻³⁷ la de *Klebsiella sp.* o *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación ha aumentado en los últimos años hasta 15% y la de *P. aeruginosa* resistente a imipenem hasta 31%.³⁵⁻³⁷ En los países de medianos y bajos ingresos, entre 60 y 70% de las cepas de *Klebsiella sp.* o *E. coli* son resistentes a cefalosporinas de tercera generación y hasta 80% de las de *S. aureus* son resistentes a meticilina.³⁸

La SSC incluye como medida prioritaria el inicio del tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro como una medida urgente, a iniciar en la primera hora desde el diagnóstico del choque séptico o de la sepsis grave.¹³ Se sugiere que el tratamiento antibiótico empírico debe realizarse con uno o dos antimicrobianos con actividad frente a todos los microorganismos potencialmente causantes de la infección. Tan pronto como el agente causal haya sido identificado deberá realizarse la desescalada terapéutica para mantener únicamente el antimicrobiano de mayor eficacia y seguridad.

Tratamiento antibiótico empírico para infección intraabdominal

La flora causante de las infecciones abdominales en el paciente inmunocompetente depende del lugar donde se haya adquirido (comunidad u hospital) y de la localización del foco primario (tubo digestivo superior, incluida la vía biliar, o colon). La perforación del tubo digestivo superior en un sujeto previamente sano produce infección abdominal por flora predominantemente gramnegativa aerobia, sobre todo *E. coli*. En las infecciones abdominales de ori-

gen colónico, además de gramnegativos aerobios, también se aíslan microorganismos anaerobios, en especial *Bacteroides fragilis*. En la infección abdominal de sujetos previamente hospitalizados o que han recibido tratamiento antibiótico, aunque *E. coli* sigue siendo la enterobacteria más frecuentemente implicada, también hay que considerar a la flora hospitalaria constituida por bacilos gramnegativos no fermentadores y flora multirresistente, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, *S. aureus* resistente a meticilina, etc.

Tanto los resultados de estudios observacionales sobre infección intraabdominal como los datos del sistema de vigilancia SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) muestran que los bacilos gramnegativos más frecuentemente aislados en infecciones abdominales, tanto comunitarias como nosocomiales, son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, que representan 40 a 70%, 4 a 10% y 4 a 13% de todos los aislamientos, respectivamente.³⁹⁻⁴¹ El porcentaje de aislamientos de *E. coli* o de *K. pneumoniae* con betalactamasas de espectro extendido alcanza hasta 12 y 18%, respectivamente. Los antimicrobianos más activos *in vitro* sobre el total de bacilos gramnegativos causantes de infección abdominal son los carbapenems y la amikacina, con valores de sensibilidad superiores a 90%.³⁹⁻⁴¹

No existe soporte suficiente para preferir un tratamiento antibiótico empírico frente a otro. Una revisión sistemática de 40 ensayos clínicos con asignación aleatoria o cuasialeatoria de 5 094 pacientes que comparó 16 regímenes de antibióticos mostró resultados similares en términos de mortalidad, curación clínica y efectos adversos.⁴² Por ello, la elección del tratamiento debe basarse, según los autores, en las preferencias locales, la facilidad para su administración, los costos y la disponibilidad.

Enterococcus sp. sin resistencia a la vancomicina son microorganismos de la flora nativa, por lo que su presencia en el aparato digestivo es universal y representan hasta 20% de los microorganismos aislados en los cultivos de las infecciones intraabdominales quirúrgicas o adquiridas en el hospital.^{39,43} En presencia de bacteriemia por *Enterococcus sp.* no hay duda que se requiere tratamiento antibiótico específico, pero en las infecciones abdominales con aislamiento de *Enterococcus sp.* en los cultivos de la flora abdominal, pero no bacteriémicas, hay experiencia acerca de que el tratamiento antibiótico sin cobertura para *Enterococcus sp.* es suficiente para alcanzar la curación clínica y la erradicación microbiológica.⁴⁴

Las recomendaciones, que tiene un grado bajo, de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) sobre cobertura antibiótica empírica para *Enterococcus sp.* se limita a los casos de: 1) infección abdominal adquirida en el hospital, en particular las infecciones posquirúrgicas, a los pacientes que han recibido previamente cefalosporinas u otros antimicrobianos que seleccionen especies de *Enterococcus*, pacientes inmunodeprimidos, y pacientes con enfermedad valvular cardíaca o material protésico intravascular (grado de recomendación bajo; nivel de evidencia moderado), 2) infección abdominal adquirida en la comunidad en enfermos inmunodeprimidos, ancianos y graves (grado de recomendación bajo; nivel de evidencia moderado).⁴⁵

Al igual que con *Enterococcus sp.*, *Candida sp.* son parte de la flora intestinal en 30% de los sujetos sanos, por lo que no se sabe si el aislamiento en cultivos de líquido peritoneal en las peritonitis secundarias a perforación gastrointestinal constituye una contaminación o una infección. La relevancia clínica del hallazgo de *Candida sp.* en el cultivo del líquido peritoneal ha sido evaluada en dos estudios que coinciden en mostrar que el aislamiento de *Candida sp.* es un factor de mal pronóstico pero que el tratamiento antifúngico, profiláctico o dirigido, no tiene repercusión sobre la mortalidad. Sandven *et al.*⁴⁶ realizaron un ensayo clínico en el que 109 pacientes con perforación del tubo digestivo (73 espontáneas y 36 por fuga anastomótica) fueron asignados de manera aleatoria para recibir una única dosis de 400 mg de fluconazol o placebo durante la cirugía. El aislamiento de *Candida sp.* en el cultivo del líquido peritoneal se produjo en 33 de los pacientes (30%) y se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (32% vs. 5.5%; OR 11.5; IC 95%, 2.3-58.6; *p* 0.003). No se alcanzó una reducción significativa de la mortalidad asociada al tratamiento con fluconazol (7.5% en el grupo de fluconazol y 14.3% en el grupo placebo, OR 0.21; IC 95%, 0.04-1.06; *p* 0.06).

Unos años más tarde se publicó un estudio multicéntrico de casos y controles de pacientes ingresados en UCI por peritonitis en los que se obtuvo líquido peritoneal para cultivo durante la cirugía.⁴⁷ Los casos (91 pacientes con crecimiento de *Candida sp.* en el cultivo peritoneal) y los controles (168 pacientes sin crecimiento de *Candida sp.*) fueron apareados de acuerdo al tipo de infección (adquirida en la comunidad o nosocomial), a la puntuación del SAPS II, a la edad y al tiempo de hospitalización. En los pacientes con peritonitis nosocomial, el aislamiento de *Candida sp.* se asoció de manera

independiente con aumento de la mortalidad (48% vs. 28%; OR 3; IC 95%, 1.3-6.7; p 0.009). Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con *Candida sp.* que recibieron tratamiento antifúngico no fue diferente de la mortalidad de los que no recibieron tratamiento antifúngico (50% vs. 42% en el grupo de peritonitis nosocomial, 18% vs. 13% en el grupo de peritonitis adquirida en la comunidad).

La guía IDSA de tratamiento de la infección intraabdominal sugiere el tratamiento antifúngico sólo cuando existe aislamiento de *Candida sp.* en el cultivo del líquido peritoneal (grado de recomendación bajo; nivel de evidencia moderado) y no como tratamiento empírico.⁴⁵

Tratamiento antibiótico empírico para neumonía

312

La elección del tratamiento antibiótico empírico de la neumonía adquirida en la comunidad o la asociada con cuidados sanitarios se fundamenta en los microorganismos causales de la neumonía y en los patrones locales de susceptibilidad antibiótica a dichos microorganismos, así como en la gravedad del cuadro clínico y los factores de riesgo del paciente

Los microorganismos que causan neumonía en 85% de las ocasiones colonizan previamente la orofaringe.

Neumonía comunitaria

En el caso de los sujetos inmunocompetentes, previamente sanos, la flora que se adquiere en la comunidad está constituida fundamentalmente por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, y *Moraxella catarrhalis*.^{48,49} Estos microorganismos son los agentes causales más frecuentemente aislados en las neumonías adquiridas en la comunidad y en las neumonías asociadas con la ventilación mecánica (NAVM) precoces (5 a 7 días tras el inicio de la ventilación).⁵⁰⁻⁵² En un porcentaje pequeño de pacientes la neumonía puede estar causada por *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o *S. aureus* resistente a la meticilina.⁵⁰⁻⁵² Son enfermos con factores de riesgo como diabetes, alcoholismo, EPOC avanzada o con bronquiectasias generalizadas que hayan recibido tratamiento con antibióticos de forma repetida en el último año.

En 20% de los casos estas neumonías las producen microorganismos “atípicos” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*).⁵³

La necesidad de cobertura de los microorganismos atípicos en el tratamiento antibiótico empírico de la neumonía adquirida en la comunidad ha sido evaluada en una revisión sistemática de 28 ensayos clínicos que incluyeron 5 939 pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, que fueron asignados de manera aleatoria para recibir o no tratamiento con antibióticos de cobertura para microorganismos atípicos.⁵⁴ La mayoría de los estudios compararon tratamiento con quinolona con cobertura frente a microorganismos atípicos frente a tratamiento con betalactámico. No hubo diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes tratados o no con un antibiótico para microorganismos atípicos (RR 1.14; IC 95%, 0.84-1.55). Sin embargo, el hecho de que la mortalidad global de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de esta revisión sistemática sea inferior a 5%, hacen poco probable que estos resultados sean extrapolables a los pacientes con neumonías graves adquiridas en la comunidad que ingresan en UCI.

Arnold *et al.*⁵³ analizaron retrospectivamente dos bases de datos de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad para evaluar la incidencia de neumonía por microorganismos atípicos, en diferentes partes del mundo, y el pronóstico de acuerdo al tratamiento antibiótico recibido (con o sin cobertura para microorganismos atípicos). La frecuencia de neumonía atípica osciló entre 20 y 28%. La proporción de pacientes tratados con cobertura antibiótica para microorganismos atípicos osciló entre 10 y 91%, y la mortalidad fue inferior en los pacientes tratados con cobertura para atípicos (11% vs. 7%; $p < 0.01$). El análisis multivariante mostró una reducción significativa de la mortalidad asociada al régimen antibiótico empírico con cobertura para microorganismos atípicos (9.8% vs. 16.7%; OR 0.54; IC 95%, 0.42-0.71; $p < 0.001$). El régimen antibiótico prescrito con más frecuencia fue cefotaxima más macrólido.

Neumonía asociada con cuidados sanitarios

En los enfermos críticos la mayoría corresponde a las NAVM de comienzo tardío.^{48,49,52} Los microorganismos que con mayor frecuencia colonizan la mucosa orofaríngea de los pacientes ingresados en el hospital o institucionalizados y que causan las neumonías asociadas con cuidados sanitarios, son *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa* y, en algunos hospitales, *S. aureus* resistente a metilicina, *Acinetobacter sp.*, y *Stenotrophomonas maltophilia*.^{48,52} Su patrón

de sensibilidad antibiótica depende de la flora patógena predominante en el hospital y/o en la UCI.

En general, las distintas guías recomiendan que la elección del tratamiento antibiótico empírico se haga en función de los patrones de sensibilidad de los microorganismos prevalentes locales y de las características del paciente que supongan un factor de riesgo para infección por microorganismos resistentes, como la duración de la estancia hospitalaria ≥ 5 días, la administración reciente de antibióticos, distintas comorbilidades (edad avanzada, patología pulmonar estructural, colonización traqueal previa, institucionalización, ingreso hospitalario reciente) y, para algunas sociedades, también son factores de riesgo la gravedad de la presentación clínica y que el paciente esté en ventilación mecánica.

Los beneficios del tratamiento antibiótico combinado en pacientes con neumonía se comentan más adelante en el apartado de tratamiento combinado.

Cultivos de vigilancia para dirigir el tratamiento antibiótico empírico

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que evalúa la sensibilidad y la especificidad de los cultivos de vigilancia de las muestras respiratorias para predecir los microorganismos causantes de la NAVM.⁶³ Se incluyeron 14 estudios que suponen un total de 791 episodios de NAVM en 688 pacientes. Las muestras para los cultivos de vigilancia fueron aspirados traqueales en 13 estudios y mini-lavado broncoalveolar no dirigido en un estudio. Las muestras para el diagnóstico microbiológico de NAVM fueron aspirado traqueal en 8 estudios, cepillado bronquial en 5, BAL en 10 estudios. La sensibilidad y especificidad para diagnosticar NAVM producida por microorganismos resistentes fue 0.75 (IC 95%, 0.65-0.83) y 0.91 (IC 95%, 0.85-0.96), respectivamente.

Resultados similares se han informado por Chan *et al.*⁶⁴ para la NAVM producida por *S. aureus* resistente a meticilina en 37 pacientes ventilados mecánicamente ≥ 48 h. A todos los pacientes se les realizó cultivo de muestras de vigilancia (nariz, orofaringe, aspirado traqueal) al ingreso en la UCI y una vez por semana. La especificidad del cultivo de muestras de vigilancia para el diagnóstico etiológico de la NAVM fue 92% (IC 95%, 88.5-94.5%) y la sensibilidad, 70.3% (IC 95%, 52.8-83.6%).

Por tanto, la presencia de flora resistente en las muestras de vigilancia previas al desarrollo de infección orientan sobre la necesidad de cubrirla con el tratamiento empírico de la NAVM.

Tratamiento antibiótico combinado

La eficacia del tratamiento combinado frente a la monoterapia ha sido evaluada principalmente en pacientes con sepsis, pacientes con bacteriemias y pacientes con neumonía. Los primeros estudios fueron mayoritariamente observacionales y no mostraron de manera consistente el potencial beneficio del tratamiento combinado. En los últimos años se han realizado estudios clínicos aleatorios que no han mostrado consistentemente que la mortalidad u otros desenlaces clínicos de interés se reduzcan con tratamiento antibiótico inicial combinado. Existe una amplia variabilidad en los resultados.

Para justificar el tratamiento combinado se aducen generalmente dos razones: 1) aumentar la probabilidad de que el tratamiento sea apropiado; 2) aplicar *in vivo* el potencial sinergismo de diferentes antibióticos encontrado *in vivo* (p. ej., en el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*).

En una revisión sistemática de 64 ensayos clínicos con asignación aleatoria o casi aleatoria, con un total de 7 586 pacientes sépticos, se comparó el efecto de la monoterapia con un betalactámico frente a tratamiento combinado de betalactámico más aminoglucósido.⁶⁵ Sólo 20 estudios compararon monoterapia con un betalactámico y tratamiento combinado con el mismo betalactámico asociado con un aminoglucósido. El resto de los estudios compararon monoterapia con un betalactámico y tratamiento combinado con un betalactámico de menor espectro asociado con un aminoglucósido. No hubo diferencias en la mortalidad en el global de los estudios, ni al realizar el análisis por subgrupos de estudios que compararan o no el mismo betalactámico, 10.7% en el grupo de monoterapia y 10.9% en el grupo de tratamiento combinado, ni al analizar el subgrupo de pacientes con infección por *P. aeruginosa* (OR 0.7; IC 95%, 0.03-14.29). Sin embargo, la nefrotoxicidad fue significativamente menor en el grupo de monoterapia (RR 0.30; IC 95%, 0.23-0.39). Ninguno de los estudios incluidos evaluaron exclusivamente pacientes con sepsis grave o con choque séptico.

Micek *et al.*⁶⁶ realizaron un estudio retrospectivo de 760 pacientes con sepsis grave o choque séptico, asociado con bacteriemia

por gramnegativos, para evaluar el efecto sobre la mortalidad hospitalaria del tratamiento antibiótico inicial. El 31% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico inicial inadecuado y el riesgo de recibir tratamiento inicial inadecuado fue significativamente inferior si se empleaba tratamiento combinado (betalactámicos o carbapenémicos más aminoglucósidos o fluoroquinolonas) que si se utilizaba monoterapia (22.2% vs. 36%; $p < 0.001$). El análisis multivariante mostró que los factores asociados de manera independiente con aumento de la mortalidad hospitalaria fueron el tratamiento antibiótico inicial inadecuado y la gravedad de los pacientes medida por el APACHE II, pero no el tipo de tratamiento antibiótico inicial (monoterapia o combinación).

La importancia de la adecuación del tratamiento empírico inicial y no del tratamiento antibiótico combinado también fue reforzada en el estudio de Garnacho *et al.*,⁶⁷ al reportar en un estudio observacional retrospectivo de 183 episodios de NAVM causados por *P. aeruginosa*, que aunque el porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico empírico adecuado fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (90.5% vs. 56.7%; $p < 0.001$), no hubo diferencias en la mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado con monoterapia (34%) o con tratamiento combinado (33%). Por otra parte, la prolongación del tratamiento combinado, una vez identificado el microorganismo causal de la infección, no modificó la mortalidad, ni la estancia en la UCI, ni la recurrencia de la infección

Kumar *et al.*⁶⁸ evaluaron si el posible beneficio del tratamiento antibiótico combinado sobre la reducción de la mortalidad se da predominantemente en los pacientes más graves, es decir, aquellos que tienen choque séptico. Analizaron retrospectivamente datos de 4 662 pacientes con choque séptico y cultivos positivos (se excluyeron las infecciones por hongos, anaerobios y microorganismos atípicos) que recibieron en las primeras 24 h, tras el inicio del choque, tratamiento antibiótico combinado (1 714 pacientes) o monoterapia (2 946 pacientes). Utilizando un *propensity score* se pudieron aparear 1 223 pacientes que recibieron tratamiento combinado con otros 1 223 pacientes con monoterapia. El antibiótico combinado se asoció con una reducción significativa de la mortalidad ajustada (29.0% vs. 36.3%; HR 0.77; IC 95% 0.67-0.88). Las causas de esta reducción no resultan evidentes. Sorprendentemente la mortalidad de los enfermos que recibieron la primera dosis de un antibiótico apropiado en las dos primeras horas de la aparición del choque tu-

vieron una mortalidad similar en ambos grupos y muy baja (19%). Las diferencias sólo fueron evidentes cuando se pospuso > 2 h la administración de antibióticos apropiados. En este caso la mortalidad fue 43% (monoterapia) y 35% (tratamiento combinado).

Recientemente se ha publicado el primer estudio clínico aleatorio para comparar tratamiento empírico con meropenem o con combinación de meropenem más moxifloxacino en pacientes críticos con sepsis grave o choque séptico (71%). Se incluyeron 551 pacientes con sepsis (origen pulmonar en 41% de las ocasiones y origen intraabdominal en 38%) que recibieron meropenem durante 8 días de mediana, tanto en el grupo de monoterapia como en el grupo de combinación, y moxifloxacino durante 7 días. No hubo diferencias en la mortalidad a los 28 días (23.9% vs. 21.9%; p 0.58) en el total de los enfermos ni en el subgrupo de enfermos con choque séptico (33.6% monoterapia; 39.6% tratamiento combinado; p 0.24), ni en la estancia en la UCI, días libres de ventilación mecánica, de diálisis, de vasopresores o de antibióticos.⁶⁹

Heyland *et al.*⁷⁰ realizaron un estudio clínico aleatorio en 739 pacientes con sospecha de NAVM que fueron asignados de manera aleatoria para recibir tratamiento empírico inicial con meropenem o con meropenem más ciprofloxacino. En alrededor de 75% de los pacientes el tratamiento se ajustó una vez conocido el microorganismo causal, de modo que aunque la mediana de duración de tratamiento antibiótico fue de 10 días, la mediana de tratamiento tanto con meropenem como con ciprofloxacino fue de 3 días. No hubo diferencias significativas en la mortalidad al día 28 entre los dos grupos de estudio (19.2% vs. 18.1%). En el subgrupo de 56 pacientes con NAVM producida por bacilos gramnegativos multirresistentes, el porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico inicial adecuado fue significativamente superior en el grupo de tratamiento combinado (84.2% vs. 18.8%; $p > 0.001$); sin embargo, esta diferencia no influyó sobre ningún desenlace clínico relevante como la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica o la duración del ingreso.

El tratamiento empírico combinado de la neumonía comunitaria grave se ha analizado en estudios retrospectivos, por lo que resulta limitada la validez de los estudios.⁷¹ Dentro de las posibles combinaciones se ha sugerido que la adición de un macrólido a un betalactámico puede ser la combinación más favorable,^{71,72} bien por una cobertura frente a microorganismos atípicos o por el efecto inmunomodulador de los macrólidos.

El único estudio clínico aleatorio publicado hasta el momento sobre tratamiento antibiótico como monoterapia o tratamiento

combinado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren ingreso en UCI ha sido un estudio de no inferioridad que comparó el tratamiento con levofloxacino frente al tratamiento con cefotaxima y ofloxacino. Se excluyeron los pacientes que tenían choque séptico. No se pudo demostrar inferioridad del tratamiento con monoterapia en cuanto a curación clínica, algo que se consiguió en 75.2% de los pacientes tratados con levofloxacino y 77.4% de los pacientes tratados con cefotaxima y ofloxacino. La mortalidad fue similar tanto en los dos grupos, 12%, cuanto globalmente como en el subgrupo de los enfermos ventilados mecánicamente, 22%.⁷³

Por consiguiente, hasta el momento no se ha podido mostrar diferencia en la mortalidad ni en la curación entre el tratamiento inicial combinado y la monoterapia en pacientes con sepsis, excepto quizás en los pacientes más graves y con mayor riesgo de infección por patógenos multirresistentes, donde podría ser mejor el tratamiento combinado, al aumentar la probabilidad de que el tratamiento incluya un antibiótico eficaz contra el microorganismo responsable. En UCI con elevada prevalencia de microorganismos multirresistentes parece razonable el inicio del tratamiento combinado durante los tres a cinco primeros días, hasta conocer los resultados de microbiología. Si la evolución clínica es favorable, tras conocer el patrón de resistencias, se debería cambiar a monoterapia con uno de los antibióticos a los que sea sensible, eligiendo para ello el de mayor penetración en el tejido infectado, mejor perfil de seguridad y menor costo.

Duración del tratamiento antibiótico

Varios estudios se han centrado en analizar la duración óptima del tratamiento antibiótico en distintos tipos de infección.

Neumonía asociada con la ventilación mecánica

En el caso de la NAVM, Chastre *et al.*,⁷⁴ en un estudio clínico aleatorio doble ciego realizado en 51 UCI de hospitales franceses que incluyó 401 pacientes con diagnóstico microbiológico de NAVM, compararon una duración de tratamiento antibiótico de 8 días frente a 15 días. Como era esperable por el protocolo del estudio, hubo más días libres de tratamiento antibiótico en un periodo de

28 días en el grupo de tratamiento de menor duración (8.7 en el grupo de 8 días *vs.* 13.1 días en el grupo de 15 días; $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días (18.8% *vs.* 17.2%) ni en la recurrencia de la infección (28.9% *vs.* 26%). En el subgrupo de 127 pacientes con neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, hubo un aumento significativo de la recurrencia de la infección en el grupo de 8 días (40.6% *vs.* 25.4%). Los autores concluyeron que en los pacientes con NAVM que han recibido un tratamiento antibiótico empírico adecuado, una duración de tratamiento de 8 días tiene la misma eficacia clínica que uno de 15 días, con la posible excepción de los pacientes con neumonía producida por bacilos gramnegativos no fermentadores.

Sin embargo, parece excesivamente prudente esta última consideración de que el tratamiento de 8 días no tenga la misma eficacia clínica que uno de 15 días en el caso de NAVM por bacilos gramnegativos no fermentadores. A pesar de la mayor frecuencia de recurrencia en el subgrupo de pacientes con NAVM por bacilos gramnegativos no fermentadores tratados durante 8 días, no hubo diferencias entre estos pacientes y los demás en el resto de los desenlaces clínicamente relevantes, como fueron la mortalidad, el número de órganos con disfunción, los días libres de ventilación mecánica y la estancia en UCI. Por otra parte, la estimación de la recurrencia de infección podría haber resultado sesgada por la pérdida del enmascaramiento a partir del día 8, lo que podría haber inducido una mayor sospecha clínica de recurrencia y, por lo tanto, de toma de muestras microbiológicas para el diagnóstico. De hecho, el porcentaje de pacientes a los que se realizó una broncoscopia por sospecha de recurrencia fue significativamente superior en el grupo de 8 días, 61%, que en el grupo de 15 días, 46 % ($p 0.003$).

Con posterioridad, se han realizado dos estudios clínicos aleatorios de menor tamaño muestral (30 y 77 pacientes, respectivamente) para comparar diferentes duraciones de tratamiento (7 *vs.* 10 días y 8 *vs.* 12 días) en pacientes con NAVM.^{75,76} Estos tres estudios han sido analizados en una revisión Cochrane recién publicada que no encuentra diferencias en la mortalidad al día 28 (OR 1.08; IC 95% ,0.66-1.76), ni en la recurrencia de neumonía (OR 1.37; IC 95%, 0.87-2,17).⁷⁸ Sin embargo, la pauta de tratamiento antibiótico corto se asoció con una disminución de la recurrencia de neumonía por microorganismos multirresistentes (OR 0.44; IC 95%, 0.21-0.95).

Quizá lo más adecuado sea ajustar la duración del tratamiento antibiótico en función de la respuesta clínica del paciente pues existe

cierta evidencia de que esta práctica es beneficiosa. Micek *et al.*,⁷⁸ en un estudio clínico aleatorio que incluyó 290 pacientes con diagnóstico clínico de NAVM, compararon dos estrategias de interrupción del tratamiento antibiótico. En el grupo control, la citada interrupción fue decisión del equipo médico y en el grupo intervención, un investigador recomendaba la interrupción del tratamiento si se cumplían una serie de condiciones que indicaban que la infección estaba en resolución. El tratamiento antibiótico se suspendió en 89% de los pacientes en las siguientes 48 h tras la recomendación de interrupción. La duración del tratamiento antibiótico fue menor en el grupo intervención (6.0 ± 4.9 días *vs.* 8.0 ± 5.6 días; $p < 0.001$) y no hubo diferencias en la frecuencia de un segundo episodio de neumonía (17.3% en el grupo intervención *vs.* 19.3% en el grupo control; $p < 0.667$), ni en la mortalidad hospitalaria (32% *vs.* 37%; $p < 0.357$), la estancia en la UCI o en el hospital, la duración de la ventilación mecánica o el número de infecciones hospitalarias adquiridas después.

Neumonía comunitaria grave

La duración del tratamiento de la neumonía comunitaria grave no ha sido apropiadamente evaluada. En general la recomendación⁵⁷ es que la duración mínima sea 5 días. No obstante se debe valorar la prolongación hasta 8 días dependiendo de la gravedad del paciente.

En un ensayo clínico con asignación aleatoria y ciego⁷⁹ se comparó la duración del tratamiento según un algoritmo basado en la determinación de los niveles plasmáticos de procalcitonina (PCT) con la práctica habitual del centro. Se sugería a los clínicos interrumpir el tratamiento antibiótico cuando los niveles de PCT fueran inferiores a $0.25 \mu\text{g/L}$ o cuando hubieran descendido a valores $\leq 10\%$ de los niveles iniciales. Se incluyeron 302 enfermos con diagnóstico clínico, no microbiológico de neumonía adquirida en la comunidad. De ellos, 60% eran enfermos con valores de *Pneumonia Severity Index* IV o V y 14% ingresaron en UCI. La mortalidad fue similar en ambos grupos y la duración del tratamiento fue 5 días en el grupo guiado por los niveles de PCT y 12 días en el grupo control. Estas diferencias desaparecieron en los enfermos con bacteriemia en que la duración del tratamiento fue similar, 13 y 14 días, respectivamente. Los costos por paciente directos del estudio, suma del costo de los antibióticos y de la determinación de PCT, fueron 290 € (euros) en el grupo PCT y 190 € en el grupo control.

Infección intraabdominal

La duración óptima del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal es controvertida debido a la escasez de estudios clínicos aleatorios sobre este tema y a la variedad de causas. Runyon *et al.*⁸⁰ realizaron un estudio clínico aleatorio para comparar 5 vs. 10 días de tratamiento con cefotaxima en 90 pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o ascitis neutrofílica. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a mortalidad hospitalaria (32.6% vs. 42.5%), curación microbiológica (93.1% vs. 91.2%), ni recurrencia de infección (11.6% vs. 12.8%).

En la infección intraabdominal secundaria se han utilizado dos tipos de parámetros para guiar la duración del tratamiento antibiótico: los hallazgos intraoperatorios y la evolución clínica. Existe evidencia de que un ciclo de tratamiento antibiótico con ertapenem de 3 días es igual de eficaz que uno de 5 días en el caso de la peritonitis localizada de gravedad leve a moderada que requiere intervención quirúrgica, pues es similar la frecuencia de curación clínica (92.9% vs. 89.6%) y de curación microbiológica (95.3% vs. 93.7%).⁸¹ Estos resultados podrían ser extrapolables a otros regímenes de antibióticos con cobertura similar a la del ertapenem (p. ej., amoxicilina-clavulanato).

Taylor *et al.*⁸² realizaron un estudio clínico aleatorio que comparó, en pacientes con apendicitis complicada (perforada o gangrenosa), un ciclo de tratamiento antibiótico intravenoso durante un mínimo de 5 días con otro en el que el tratamiento se suspendió según la evolución clínica, sin cumplir un número mínimo de días. La frecuencia de complicaciones infecciosas fue similar (13% vs. 12.5%) y también lo fue la estancia hospitalaria en los dos grupos, pero la duración del tratamiento antibiótico fue ligeramente mayor en el primer grupo (5.9 vs. 4.3 días; p 0.014).

Las guías de la Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America recomiendan que la duración del tratamiento antibiótico sea de 4 a 7 días en la infección intraabdominal establecida en la que se ha conseguido controlar el foco de infección de forma adecuada.⁸³ Dentro de esta ventana de tiempo, la decisión de suspender el tratamiento antibiótico debe hacerse con base en criterios clínicos (normalización del recuento leucocitario, defervescencia y recuperación de la motilidad intestinal), ya que el riesgo de fracaso terapéutico es bajo cuando no existe evidencia de infección en el momento de suspender el tratamiento antibiótico. Por otra parte, recomiendan un tratamiento antibiótico menor de 24 h en las lesiones

intestinales traumáticas o iatrogénicas intervenidas en las primeras 12 h, en las perforaciones del tubo digestivo superior intervenidas en las primeras 24 h y en los procesos localizados (apendicitis no perforadas, colecistitis, obstrucción intestinal, etc.) en los que el foco se erradica del todo en la cirugía y no hay extensión a otros órganos.

Papel de los marcadores de infección en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis

322

La duración del tratamiento antimicrobiano debería estar fundamentalmente condicionada por la respuesta clínica individual. En los últimos años se ha evaluado la utilidad de biomarcadores de respuesta inflamatoria en la toma de decisiones sobre el momento adecuado para iniciar o suspender el tratamiento antibiótico. El biomarcador más estudiado en el diagnóstico diferencial entre sepsis por infección bacteriana y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin infección bacteriana en los pacientes críticos ha sido la PCT.

En los últimos años, varios estudios clínicos aleatorios han comparado una estrategia de tratamiento antibiótico (inicio, continuación, aumento de la cobertura, suspensión o desescalada) basada en el monitoreo de los niveles de PCT, con una estrategia estándar basada en las guías de práctica clínica habituales. Estos estudios han utilizado diferentes puntos de corte, distinta secuencia de monitoreo y distinta evolución temporal de la PCT para la toma de decisiones.

El estudio PRORATA⁸⁴ valoró en 311 enfermos críticos la utilidad de la determinación de los niveles de PCT para iniciar e interrumpir el tratamiento antibiótico en enfermos sépticos. La infección predominante fue la pulmonar, 72%; 62% estaban en ventilación mecánica; la mortalidad global fue 21%. En el grupo guiado por calcitonina el número de días sin antibióticos en los 28 días después de la inclusión en el estudio fue 14.3 en el grupo PCT y 11.6 en el control. La duración del tratamiento fue 6.1 y 9.9 días, respectivamente. Esta diferencia se mantuvo en el subgrupo de enfermos con hemocultivo positivo,

En 2011 se publicó el estudio clínico aleatorio con mayor número de pacientes críticos (1 200) realizado en 9 UCI médico-quirúrgicas de Dinamarca.⁸⁵ El protocolo de estudio era más complejo que los anteriores, pues se recomendaba aumentar la cobertura antibiótica (escalar) si la PCT era ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ o no disminuía con respecto al día anterior más de 10%. Además se recomendaba desescalar el tra-

tamiento antibiótico cuando la PCT era $< 1 \mu\text{g/L}$ durante 3 días consecutivos. La adhesión al protocolo fue similar en los dos grupos y elevada (82%). La mortalidad fue similar en los dos grupos, tanto a los 28 días (31% en el grupo PCT vs. 32% en el grupo control) como a los 60 días (38.2% vs. 36.9%). En el grupo de PCT aumentaron de manera significativa los días totales de ventilación mecánica (3 569 vs. 2 861 días; $p < 0.001$) así como la mediana de estancia en la UCI (6 vs. 5 días; $p 0.004$). Tal como refieren los autores, el protocolo que utilizaron fue posiblemente inapropiado.

Un metaanálisis con 938 pacientes críticos con distintos tipos de infección⁸⁶ y diferentes protocolos mostró consistencia en la reducción del consumo de antibióticos en los enfermos tratados con una estrategia basada en los niveles de PCT (diferencia media -2.14 días; IC 95%, -2.51 a -1.78; $p < 0.00001$), sin modificar la mortalidad, ni la frecuencia de recidivas. La relación costo-eficacia estimada en esta revisión sistemática sugiere que la estrategia basada en el uso de PCT sería sólo costo-efectiva en el caso de usar antimicrobianos de alto costo.

Actualmente están en marcha dos estudios clínicos aleatorios que tratan de aclarar este tema. El SAPS (*Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study*), que incluirá 1 816 pacientes, para determinar si el monitoreo diario de PCT comparado con los cuidados estándar disminuye de forma segura la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes ingresados en UCI (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01139489), y el SISPCT (*Prospective, Randomized Multicenter Trial of Adjunctive Intravenous Therapy With Sodium-selenite [Selenase®, Double-blinded] and a Procalcitonin Guided Causal Therapy [Open] of Severe Sepsis or Septic Shock*), que es un estudio de fase III para determinar si la administración intravenosa de selenio disminuye la mortalidad en los pacientes con sepsis grave y choque séptico y, además, determinar si el monitoreo de la PCT puede usarse para guiar el tratamiento antibiótico en estos pacientes (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832039).

Desescalada terapéutica

La desescalada terapéutica fue propuesta por Kollef,⁸⁷ consiste en comenzar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, con el objetivo de cubrir todos los posibles agentes causales de infección, para después reducir el espectro antibiótico mediante el

cambio de antibiótico o la suspensión de un tratamiento combinado. La decisión de desescalar vendrá determinada no sólo por los resultados de los cultivos sino también por la evolución clínica de los pacientes. Los potenciales beneficios de la desescalada son disminuir la exposición a agentes antimicrobianos y, en consecuencia, reducir la emergencia de microorganismos resistentes. No existen estudios clínicos aleatorios que hayan comparado en pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico, la eficacia y seguridad de una estrategia terapéutica con desescalada frente al mantenimiento de antibióticos de amplio espectro.

Referencias

324

1. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-9.
2. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennos R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med.* 2011;39:1675-82.
3. Gray A, Ward K, Lees F, Deward C, Dickie S, McGuffie C. The epidemiology of adults with severe sepsis and septic shock in Scottish emergency departments. *Emerg Med J.* 2013;30:397-401.
4. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest.* 2010;128:298-304.
5. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med.* 2009;37:81-8.
6. Blanco J, Bombin AM, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care.* 2008;2:R158-71.
7. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33:606-18.
8. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med.* 2007;33:435-43.
9. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn, T et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:919-24.

10. Zahar JR, Timsit JF, Garrouse-Orgeas M, François A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:1886-95.
11. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-600.
14. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med.* 2004; 32(suppl):S595-7.
15. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-303.
16. Levy MM, Dellinger P, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367-74.
17. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini A, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2010;38:668-78.
18. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529-35.
19. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136:1237-48.
20. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244:379-86.
21. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
22. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-55.

23. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2742-51.
24. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136:1237-48.
25. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529-35.
26. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004;38:284-8.
27. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
28. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:462-7.
29. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006;34:2069-74.
30. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011;9:2066-71.
31. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:774-80
32. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
33. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, Todd R, Sucher JF, Valdivia A, et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma.* 2011;672-80.
34. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network

- at the Centers for Disease Control and Prevention 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.
35. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boerseh B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Critical Care.* 2010;14:R113.
 36. Malacarne P, Boccalatte D, Acquarolo A, Agostini F, Anghileri A, Giardino M, et al. Epidemiology of nosocomial infection in 125 Italian Intensive Care Units. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:13-23.
 37. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva.* 2007;31:6-17.
 38. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40:396-407.
 39. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009;63:785-94.
 40. Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R, Carmeli Y, Hawkey P. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal Gramnegative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:173-9.
 41. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:223-32.
 42. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004539.
 43. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1513-9.
 44. Röhrborn A, Wacha H, Schöffel U, Billing A, Aeberhard P, Beghard B, et al. Coverage of enterococci in community acquired secondary peritonitis: Results of a randomized trial. *Surg Infect.* 2000;1:95-107.
 45. Solomkin J, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:133-64.
 46. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE, the NORGAS group and the Norwegian Yeast Study Group. *Crit Care Med.* 2002;30:541-7.

47. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Viber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006;34:646-52.
48. Van Saene HKF, Damjanovic V, Alcock SR. Basics in microbiology for the patient requiring intensive care. *Curr Anaesth Crit Care.* 2001;12:6-17.
49. Silvestri L, Monti-Bragadin C, Milanese M, Gregori D, Consales C, Gullo A, et al. Are most ICU infections really nosocomial? A prospective, observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect.* 1999;42:125-33.
50. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011;66:340-6.
51. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One.* 2012;7:e41290 .
52. Verhamme KMC, De Coster W, De Roo L, De Beenhouwer H, Nollet G, Verbeke J, et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:389-97.
53. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie SA, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens for community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1086-93.
54. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefer D, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2012, Issue 9. Art. No.:CD004418.
55. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010;46:543-58.
56. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(suppl 3):iii1-55.
57. Mandell LA, Wunderlik RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-72.
58. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(suppl. 6):E1-59.
59. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:5-34.

60. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19:19-53.
61. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009;35:9-29.
62. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:510-20.
63. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy. *Intensive Care Med.* 2013;39:365-75.
64. Chan JD, Dellit TH, Choudhuri JA, McNamara E, Melius EJ, Evans HL, et al. Active surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a tool to predict methicillin-resistant *S aureus* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2012;40:1437-42.
65. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD 003344.
66. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley EM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1742-8.
67. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35:1888-95.
68. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1773-85.
69. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:2390-9.
70. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36:737-44.

71. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389-95.
72. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:612-20.
73. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E for the Levofloxacin Study Group. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*. 2005;128:172-83.
74. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Pneuma Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588-98.
75. Fekih-Hassen M, Ayed S, Ben-Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28:16-23.
76. Medina JC, Perez Protto SE, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. 2007.
77. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD007577.
78. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125:1791-9.
79. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84-93.
80. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991;100:1737-42.
81. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, et al. Italian Study Group. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs \geq 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:592-600.
82. Taylor E, Dev V, Shah D, Festekjian J, Gaw F. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg*. 2000;66:887-90.

83. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:133-64.
84. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. for the PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
85. Jensen J, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al; for The Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39:2048-58,
86. Heyland DK, Jonson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011;39:1792-9.
87. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med.* 2006;34:903-5.

CAMPAÑA PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA EN SEPSIS

19

Raúl Carrillo Esper
Teresa de la Torre León

Introducción

333

En 1992, en una conferencia de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y el Colegio Americano de Tórax (ACCM/SCCM; American College of Critical Medicine/Society of Critical Care Medicine), se introdujo dentro del lenguaje común el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).¹ Posteriormente se desarrolló una definición estandarizada de sepsis, y en 2001, en la conferencia internacional de sepsis, se introdujeron nuevas definiciones: sepsis grave, choque séptico, choque séptico refractario.² Estas entidades fueron revisadas, se catalogaron como estadios evolutivos de una misma condición, y a lo largo de esta obra se ha descrito que estandarizar los criterios diagnósticos y jerarquizar las metas de tratamiento para sepsis grave y choque séptico influyen de manera favorable en su pronóstico.^{3,4}

Existen recomendaciones destinadas a servir de guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con sepsis y choque séptico, el propósito es ayudar al clínico a la toma de decisiones para impactar en la evolución y reducción de la mortalidad en esta patología.⁵ Por eso, el objetivo principal de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC; Campaña para incrementar la supervivencia en la sepsis) es reducir la mortalidad de esta enfermedad.

Historia de las guías

Las guías de la SSC consideraron la evidencia científica sobre el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en una publicación en el año 2001 y repitieron el proceso en 2003.⁶

El proceso para crear las recomendaciones de esta campaña inició en junio de 2003 con una reunión en la que se presentaron los primeros datos y recomendaciones. Cada uno de los estudios clínicos utilizados para sustentar las recomendaciones fue graduado.⁷ La supervivencia (28 a 30 días) fue la medida de resultado estándar empleado para valorar el beneficio de los estudios a evaluar. Los estudios clínicos donde existía evidencia importante demostrando beneficio en poblaciones de pacientes críticos, que contenían un gran número de pacientes con sepsis, fueron considerados para crear la recomendación. El objetivo fue el consenso total, el cual se logró en todas las recomendaciones. Después de esa reunión, se crearon las recomendaciones de la SSC, posterior a este consenso existió una segunda reunión de los miembros principales del comité, la cual ocurrió a principios de octubre de 2003.

A partir de la implementación de la SSC estas guías se han actualizado incorporando los estudios de mayor impacto clínico, las revisiones se realizan cada 4 años y se utiliza un sistema de evaluación tanto de la calidad de la evidencia como del grado de recomendación; este sistema se llama GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*).⁸ [Véase al final del Capítulo el anexo Sistema de graduación.] La calidad de la evidencia se ha estratificado de acuerdo al grupo de estudio. Este sistema ha permitido dar fuerza a las recomendaciones por lo que se ha categorizado en 1 (Fuerte = recomendamos) y 2 (Débil = sugerimos).⁹

La SSC evalúa la evidencia disponible para determinar cuál estrategia terapéutica ha mostrado tener impacto significativo sobre la mortalidad de estos enfermos.¹⁰ Los estudios más notables incluyeron hallazgos como: la reanimación inicial temprana dirigida con metas logró reducir la mortalidad en 16%, dosis bajas de hidrocortisona prolongaron la supervivencia en los pacientes con choque refractario e insuficiencia suprarrenal relativa en 31%, la ventilación mecánica protectora con volumen corriente bajo redujo la mortalidad en 8.8%, el uso de antibióticos apropiados redujo la mortalidad en 14%.¹¹

Definición de sepsis

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SIRS: se produce en respuesta a diversas situaciones clínicas no siempre originadas por un proceso infeccioso, se caracteriza por la presencia de dos o más de las siguientes variables clínicas:

- *Hipertermia* > 38 °C, o *hipotermia* < 36 °C
- *Taquicardia* > 90 pm
- *Taquipnea* > 20 pm, o PaCO_2 < 32 mm Hg
- *Leucocitosis* > 12 000 o < 4 000/mm³ o > 10% de formas inmaduras¹²

Sepsis

El SIRS asociado con infección, o dicho de otra forma: es la respuesta sistémica a una infección grave.¹²

Sepsis grave

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, o reducción de 40% de la PAS basal). Puede manifestarse con oliguria, elevación del lactato o alteraciones neurológicas.¹²

335

Choque séptico

Es la sepsis grave con hipotensión persistente después de la reanimación inicial. Los enfermos requieren vasopresores para mantener la PAM.¹²

Disfunción orgánica múltiple

Se refiere a la presencia de alteraciones orgánicas múltiples con cambios en la homeostasis que no pueden ser mantenidos sin intervenciones (tipo ventilación mecánica, diálisis).¹²

Reanimación inicial y aspectos referentes a la infección

A. Reanimación inicial

1. *Recomiendan: reanimación protocolizada y cuantitativa de los pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de la administración inicial de volumen o después de alcanzar una concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/L).*¹³

Objetivos durante las primeras 6 h de reanimación:

- a) presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg
 - b) presión arterial media (PAM) \geq 65 mm Hg
 - c) uresis \geq 0.5 mL/kg/h
 - d) saturación venosa central (vena cava superior) o saturación venosa mixta de oxígeno de 70 o 65%, respectivamente (Grado 1C)¹³
2. En pacientes con niveles elevados de lactato la reanimación es dirigida a normalizar los niveles de lactato (Grado 1C).¹⁴

B. Evaluación de la sepsis

- 1. Se requieren exámenes de rutina en los pacientes infectados que potencialmente puedan desarrollar sepsis grave antes de iniciar la terapia de reanimación (Grado 1C)¹⁵

C. Diagnóstico

- 1. Se deben tomar cultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana sólo si esta maniobra no implica un retraso significativo en el inicio de antimicrobianos ($>$ 45 min) (Grado 1C)
Obtener al menos dos muestras de cultivos de sangre (aerobio y anaerobio) antes de iniciar la terapia antimicrobiana, al menos una tomada por vía percutánea y una a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo fuera insertado recientemente ($<$ 48 h) (Grado 1C)¹⁶
- 2. Usar la prueba de 1,3-beta-D-glucano (Grado 2B), y anticuerpos manano y antimanano (2C), si están disponibles y si se sospecha candidosis invasiva en el diagnóstico diferencial de la causa de la infección¹⁷
- 3. Realizar estudios de imagen de manera precoz para confirmar una fuente potencial de infección (UG = sin grado de recomendación)¹⁸

D. Terapia antimicrobiana

- 1. Administrar la terapia antimicrobiana eficaz por vía endovenosa dentro de la primera hora de reconocimiento del choque séptico (Grado 1B) o sepsis grave sin choque séptico (Grado 1C)¹⁹
- 2a. Inicio empírico de la terapéutica antimicrobiana con uno o más fármacos con actividad contra todos los patógenos probables (bacterianos y/o fúngicos o virales), que penetren en las concentraciones adecuadas en los tejidos que se presumen como fuente de sepsis (Grado 1B)²⁰

- 2b. *Reevaluar diariamente el régimen antimicrobiano para su potencial desescalamiento (Grado 1B)*
3. *Utilización de los niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para ayudar al médico en la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes que en un principio parecían sépticos, pero sin evidencia de infección (Grado 2C)*
- 4a. *Inicio del tratamiento antimicrobiano empírico combinado en pacientes neutropénicos con sepsis grave (Grado 2B) y en pacientes con patógenos bacterianos multirresistentes difíciles de tratar, como Acinetobacter y Pseudomonas sp. (Grado 2B)*
En pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y choque séptico, se recomienda terapia de combinación con un betalactámico de amplio espectro o bien, un aminoglucósido o una fluoroquinolona para bacteriemia por P. aeruginosa (Grado 2B)
Se recomienda una combinación de betalactámicos y macrólidos para pacientes con choque séptico por bacteriemia por Streptococcus pneumoniae (Grado 2B).
- 4b. *La terapia empírica combinada no debe administrarse durante más de 3 a 5 días. El desescalamiento a monoterapia debe realizarse tan pronto como el perfil de susceptibilidad se conozca (Grado 2B)*
5. *La terapia antimicrobiana debe durar 7 a 10 días; tratamientos más largos pueden ser apropiados en pacientes con una respuesta clínica lenta, focos de infección que no se puedan drenar, bacteriemia por S. aureus, algunas infecciones fúngicas o víricas y en deficiencias inmunológicas, incluida la neutropenia (Grado 2C)*
6. *El tratamiento antiviral debe iniciarse tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave y choque séptico de origen viral (Grado 2C)*
7. *Los antimicrobianos no deben ser utilizados en pacientes con estados inflamatorios graves en que se determine que la causa no sea infecciosa (UG)*

E. Control del foco infeccioso

1. *El diagnóstico anatómico específico de una infección que requiera control de emergencia debe buscarse y diagnosticarse, o ser excluido, tan rápido como sea posible y si es factible debe realizarse la intervención oportuna para el control del foco infeccioso dentro de las primeras 12 h tras el diagnóstico (Grado 1C)*

2. *Cuando una necrosis peripancreática infectada sea identificada como fuente potencial de infección, la intervención definitiva se retrasa hasta lograr una mejor demarcación de los tejidos viables y no viables (Grado 2B)*
3. *Cuando se requiera control del foco infeccioso en un paciente gravemente séptico, se debe utilizar la intervención más efectiva asociada con menor daño fisiológico (p. ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico de un absceso) (UG)*
4. *Si los dispositivos de acceso intravascular son la posible fuente de sepsis grave o choque séptico, deben ser retirados inmediatamente tras establecer otro acceso vascular (UG)*

F. Prevención de infecciones

1. *Debe practicarse la descontaminación selectiva oral como método para reducir la incidencia de neumonía asociada al ventilador. Esta medida puede ser utilizada en instituciones donde esta metodología se haya mostrado eficaz (Grado 2B)*
- 1b. *El gluconato de clorhexidina oral puede utilizarse como forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de neumonía asociada con la ventilación en pacientes con sepsis grave (Grado 2B)*

G. Fluidoterapia en la sepsis grave

1. *Los cristaloides son el líquido de elección en la reanimación inicial de la sepsis severa y el choque séptico (Grado 1B)*
2. *No se recomienda el uso de hidroxietil almidón en la reanimación de sepsis severa y choque séptico (Grado 1B)*
3. *Se puede usar albúmina en la reanimación de la sepsis severa y el choque séptico cuando los pacientes requieran de una gran cantidad de cristaloides (Grado 2C)*
4. *El aporte inicial de líquidos en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia debe alcanzar un mínimo de 30 mL/kg de cristaloides (una parte puede ser de albúmina). Una administración más rápida y mayores cantidades de líquido pueden ser necesarios en algunos pacientes (Grado 1C)*
5. *La administración de volumen se continúa mientras haya mejoría hemodinámica ya sea basado en variables dinámicas (p. ej., cambios en la presión del pulso, variación del volumen sistólico) o estáticas (p. ej., presión arterial o FC) (UG)*

H. Vasopresores

1. *Se recomienda el tratamiento con vasopresores tras conseguir una PAM de 65 mm Hg (Grado 1C)*
2. *La norepinefrina es el vasopresor de primera elección (Grado 1B)*
3. *Se recomienda el uso de adrenalina cuando se necesite un agente adicional para mantener una adecuada presión de perfusión (Grado 2B)*
4. *La vasopresina 0.03 U/min se puede añadir a la noradrenalina (NAD) con la intención de aumentar la PAM o disminuir la dosis de NAD (UG)*
5. *La vasopresina a dosis bajas no se recomienda como vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina superiores a 0.03 a 0.04 U/min deben reservarse para el tratamiento de rescate (imposibilidad de lograr una adecuada PAM con otros agentes vasopresores) (UG)*
6. *La dopamina como agente vasopresor alternativo a la norepinefrina se recomienda sólo en pacientes muy seleccionados (pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (Grado 2C)*
7. *La fenilefrina no se recomienda en el tratamiento de choque séptico, excepto en circunstancias donde la norepinefrina se asocie con arritmias graves, el gasto cardiaco sea alto y la PA persistentemente baja o como terapia de rescate cuando la combinación de inotrópicos/vasopresores y dosis bajas de vasopresina no hayan logrado alcanzar el objetivo de PAM (Grado 1C)*
8. *La dopamina a bajas dosis no debe ser utilizada para la protección renal (Grado 1A)*
9. *Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener colocado un catéter arterial tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG)*

339

I. Tratamiento inotrópico

1. *Se utilizará infusión de dobutamina hasta 20 µg/kg/min añadida al vasopresor (si se está usando) en presencia de disfunción miocárdica, como sugiere la elevación de las presiones de llenado cardiaco y el gasto cardiaco bajo, o signos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y una PAM adecuada (Grado 1C)*
2. *No usar una estrategia dirigida a aumentar el índice cardiaco a niveles supranormales predeterminados (Grado 1B)*

J. Corticoesteroides

1. *No usar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con choque séptico si la reanimación adecuada con líquidos y vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica. En caso de que esto no fuera posible, sugerimos hidrocortisona intravenosa a dosis de 200 mg por día (Grado 2C)*
2. *No utilizar prueba de estimulación con ACTH para identificar a pacientes sépticos que deban recibir hidrocortisona (Grado 2B)*
3. *En los pacientes tratados con hidrocortisona se debe de interrumpir la misma cuando los vasopresores ya no sean necesarios (Grado 2D)*
4. *Los corticoesteroides no se administran para el tratamiento de la sepsis en ausencia de choque (Grado 1D)*
5. *Cuando se administra hidrocortisona, se debe utilizar en perfusión continua (Grado 2D)*

K. Administración de productos hemáticos

1. *Una vez que se haya resuelto la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias extenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda, se recomienda la transfusión de eritrocitos sólo cuando la concentración de hemoglobina desciende a < 7.0 g/dL para obtener una concentración de hemoglobina de 7.0 a 9.0 g/dL (Grado 1B)*
2. *No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de la anemia asociada con la sepsis severa (Grado 1B)*
3. *El plasma fresco congelado no debe utilizarse para corregir las anomalías de laboratorio en ausencia de sangrado o procedimientos invasivos (Grado 2D)*
4. *No usar antitrombina para el tratamiento de la sepsis severa y el choque séptico (Grado 1B)*
5. *En los pacientes con sepsis grave, administrar profilácticamente plaquetas cuando el recuento es $< 10\ 000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$) en ausencia de sangrado aparente. Sugerimos transfusión profiláctica de plaquetas cuando el recuento es $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) si el paciente tiene un riesgo significativo de hemorragias. Se aconsejan niveles más altos de plaquetas ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{L}$]) para el sangrado activo, cirugía, o procedimientos invasivos (Grado 2D)*

L. Inmunoglobulinas

1. *No usar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque séptico (Grado 2B)*

M. Selenio

1. *No se recomienda el uso de selenio endovenoso para el tratamiento de la sepsis grave (Grado 2C)*

N. Historia de las recomendaciones relativas al uso de la proteína C activada recombinante (rhAPC)

rhAPC ya no está disponible.

341

O. Ventilación mecánica del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por la sepsis

1. *Se requiere un volumen tidal de 6 mL/kg de peso corporal predicho en pacientes con SDRA inducido por la sepsis (Grado 1A)*
2. *La presión meseta debe ser medida en enfermos con SDRA y el límite superior inicial en un pulmón pasivamente inflado será ≤ 30 cm H₂O (Grado 1B)*
3. *La presión positiva al final de la espiración (PEEP) se aplica para evitar el colapso alveolar al final de la espiración (atelectotrauma) (Grado 1B)*
4. *Se recomienda usar estrategias basadas en niveles altos de PEEP, mejor que bajos, en pacientes con SDRA moderado o grave inducido por sepsis (Grado 2C)*
5. *Se utilizarán maniobras de reclutamiento en enfermos sépticos con hipoxemia refractaria severa (Grado 2C)*
6. *La posición en decúbito se utilizará en pacientes con SDRA inducido por sepsis con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg en instalaciones que tengan experiencia con dicha práctica (Grado 2B)*
7. *Se recomienda que los pacientes con sepsis en ventilación mecánica se mantengan con la cabecera elevada a 30 a 45 grados para disminuir el riesgo de aspiración y prevenir el desarrollo de neumonía asociada al ventilador (Grado 1B)*
8. *Se sugiere ventilación con mascarilla no invasiva (VNI) en una minoría de pacientes con SDRA inducido por sepsis, en quienes los beneficios de la VNI se hayan considerado cuidadosamente y se crea que son mayores que los riesgos (Grado 2B)*

9. *Se recomienda disponer de un protocolo de retiro de la ventilación mecánica (VM) y que los pacientes con sepsis grave en VM se sometan a ensayos regulares de respiración espontánea para evaluar la capacidad de retirar la VM cuando se cumplan los siguientes criterios:*
 - a) paciente despierto
 - b) hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores)
 - c) sin nuevas condiciones potencialmente graves
 - d) bajos requerimientos ventilatorios y de PEEP
 - e) bajo requerimiento de FiO_2

Si la prueba de respiración espontánea tiene éxito, se debe considerar la extubación (Grado 1A)
10. *Se pronuncian contra el uso rutinario del catéter en arteria pulmonar en los pacientes con SDRA inducido por la sepsis (Grado 1A)*
11. *Se recomienda una estrategia de reanimación hídrica conservadora en vez de liberal en los pacientes con SDRA inducido por sepsis que no tienen evidencia de hipoperfusión tisular (Grado 1C)*
12. *A falta de indicaciones específicas, como broncoespasmo, no se utilizarán beta 2-agonistas para el tratamiento del SDRA inducido por sepsis (Grado 1B)*

P. Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular en la sepsis

1. *La sedación continua o intermitente debe ser minimizada en pacientes sépticos en VM y dirigirse a objetivos específicos validables (Grado 1B)*
2. *Los bloqueantes neuromusculares (BNM) deben evitarse si es posible en el paciente séptico sin SDRA, debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de la suspensión. Si los BNM deben mantenerse, con bolo intermitente o infusión continua monitorear con tren-de-cuatro la profundidad de bloqueo (Grado 1C)*
3. *Se recomienda el curso corto de BNM de no más de 48 h en pacientes con SDRA precoz inducido por sepsis y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg (Grado 2C)*

Q. Control de glucemia

1. *Se recomienda un control protocolizado para el manejo de la glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, comenzando con insulina cuando dos niveles consecutivos de glucosa en sangre*

- sean > 180 mg/dL. El rango aceptable es una glucemia máxima ≤ 180 mg/dL y una mínima de 110 mg/dL (Grado 1A)
2. Los valores de glucosa en sangre se controlarán cada 1 a 2 h hasta que los valores de glucosa y las tasas de infusión de insulina estén estables y a partir de este punto cada 4 h (Grado 1C)
 3. Los niveles de glucosa obtenidos de la sangre capilar deben ser interpretados con cautela, ya que tales medidas pueden no estimar con precisión la glucemia en sangre arterial o los valores de glucosa en plasma (UG)

R. Terapia de reemplazo renal

1. Las terapias continuas de reemplazo renal y la hemodiálisis intermitente son equivalentes en pacientes con sepsis severa e insuficiencia renal aguda (Grado 2B)
2. Se deben utilizar terapias continuas para facilitar el manejo del balance hídrico en pacientes sépticos hemodinámicamente inestables (Grado 2D)

343

S. Terapia con bicarbonato

1. No usar bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o la reducción de los requerimientos de vasopresores, en pacientes con acidosis láctica inducida por hipoperfusión, con $\text{pH} \geq 7.15$ (Grado 2B)

T. Profilaxis de trombosis venosa profunda

1. Los pacientes con sepsis grave deben recibir profilaxis farmacológica contra la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (Grado 1B). Debería administrarse heparina de bajo peso molecular (HBPM) diaria (Grado 1B vs. HNF dos veces al día, Grado 2C vs. HNF tres veces al día). Si el aclaramiento de creatinina es < 30 mL/min, usar dalteparina (Grado 1A) u otra forma de HBPM que tenga un bajo grado de metabolismo renal (Grado 2C) o HNF (Grado 1A)
2. Los pacientes con sepsis grave se tratarán con una combinación de terapia farmacológica y compresión neumática intermitente siempre que sea posible (Grado 2C)
3. Los pacientes sépticos que tienen contraindicación para el uso de heparina (trombocitopenia, coagulopatía severa, sangrado activo, hemorragia intracerebral reciente) no deben recibir profilaxis far-

macológica (Grado 1B), pero sí tratamiento profiláctico mecánico, como medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente (Grado 2C), a menos que esté contraindicado. Cuando el riesgo disminuye se iniciará farmacoprofilaxis (Grado 2C)

U. Profilaxis de úlcera de estrés

1. Utilizar profilaxis de úlcera de estrés con bloqueador H₂ o inhibidores de la bomba de protones en sepsis grave y choque séptico con factores de riesgo de sangrado (Grado 1B)
2. Para la profilaxis de úlcera de estrés es mejor utilizar inhibidores de bomba de protones en comparación con los bloqueadores H₂ (Grado 2D)
3. Los pacientes sin factores de riesgo no recibirán profilaxis (Grado 2B)

V. Nutrición

1. Administrar nutrición oral o enteral (si es necesario), según tolerancia, en lugar de ayuno completo, o de sólo glucosa IV dentro de las primeras 48 h después de un diagnóstico de sepsis grave y choque séptico (Grado 2C)
2. Se sugiere iniciar la alimentación a dosis bajas con incremento del aporte calórico en la primera semana (p. ej., 500 cal/día), e ir aumentando según tolerancia (Grado 2B)
3. Utilice glucosa intravenosa y nutrición enteral en lugar de nutrición parenteral total (NPT) sola, o nutrición parenteral junto con nutrición enteral en los primeros 7 días tras el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico (Grado 2B)
4. Utilice nutrición sin ningún suplemento específico inmunomodulador en enfermos con sepsis grave (Grado 2C)

W. Objetivos de los cuidados

1. Discuta los objetivos de la atención y el pronóstico con los pacientes y sus familias (Grado 1B)
2. Incorporar objetivos de atención en el tratamiento y en la planificación del tratamiento del final de la vida, utilizando si es el caso, principios propios de cuidados paliativos (Grado 1B)
3. Establezca objetivos de atención tan pronto como sea posible, pero a más tardar dentro de las 72 h de ingreso en UCI (Grado 2C)

Puntos clave

La revisión de la SSC 2012 fue publicada en febrero de 2013, reflejando el esfuerzo de más de dos años de revisión de la literatura y representa las directrices médicas internacionales más completas. Se han establecido puntos específicos que impactan en la mortalidad de los enfermos con sepsis y choque séptico, de los cuales sobresalen los siguientes.

La administración precoz de antibióticos en los casos donde se sospecha o se identifica la sepsis grave sigue siendo una alta prioridad en las directrices, recomendando el inicio temprano vía endovenosa de antibióticos de amplia cobertura, debe administrarse idealmente dentro de la primera hora del reconocimiento de la sepsis grave con o sin choque séptico. Las guías reconocen que esto no se lleva de manera rutinaria en la práctica médica, pero es un objetivo que se pretende alcanzar con el conocimiento y difusión de la SSC.

Existen cambios importantes desde la SSC 2008 en las recomendaciones en cuanto a la elección del líquido en la reanimación inicial. El uso de cristaloides se recomienda como el líquido de elección para la reanimación de la sepsis grave (1B) con una sugerencia de que la albúmina se añadirá cuando los pacientes requieran de grandes cantidades de cristaloides (2C). El estudio SAFE, publicado en *New England Journal of Medicine* en 2004, demostró que no existe diferencia entre el uso de albúmina y cristaloides en la reanimación en pacientes ingresados en la UCI, demostró que el uso de cristaloides sobre la albúmina es más costo-efectivo. Un análisis en un subgrupo del estudio SAFE demostró que los enfermos reanimados con albúmina tenían mejor evolución en comparación con aquellos que sólo fueron reanimados con cristaloides, pero no fue estadísticamente significativo.

Otro punto importante es que se restringe el uso de hidroxietil-almidones (1B) con base en los resultados globales de la VISEP, CRYSTMAS.

También hay cambios significativos en las pautas en cuanto a las recomendaciones en el uso de vasopresores. En el choque séptico después de la reanimación adecuada de líquidos, la presencia continua de hipotensión arterial significa que hay una combinación de la depresión de la contractilidad cardíaca y de la vasodilatación arteriolar como la causa de la hipotensión. Estos datos apoyan el uso de la combinación de inotrópico/vasopresor para mantener una

presión arterial adecuada después de la reanimación adecuada con volumen. Así, se pueden combinar agentes inotrópicos y uno o más vasopresores.

En un estudio en el año 2010, aunque no demostró significancia estadística, mostró un mejor resultado con el uso de norepinefrina en comparación con la dopamina en todas las formas de choque. Las directrices recomiendan a la norepinefrina como agente vasopresor de primera elección (1B) y sugieren que la dopamina se puede utilizar como agente vasopresor alternativo sólo en pacientes seleccionados con muy bajo riesgo de taquiarritmias y con bradicardia relativa o absoluta (2C). En los pacientes que no logran alcanzar el objetivo de presión arterial media de 65 mm Hg con norepinefrina, se puede añadir dosis bajas de vasopresina 0.03 U/min (evidencia sin clasificar). Se omite el uso de fenilefrina en el choque séptico ya que es un vasopresor puro y disminuirá el volumen sistólico, sólo debe considerarse en ciertas circunstancias: taquiarritmias graves con el uso con la norepinefrina, presión arterial y gasto cardiaco persistentemente bajo a pesar de altas dosis de norepinefrina y como terapia de rescate cuando la terapia de combinación no ha logrado la PAM de perfusión (1C).

En la sepsis que induce hipoperfusión tisular (requerimiento de vasopresores después de una adecuada reanimación hídrica o lactato inicial ≥ 4 mg/dL) se recomienda la reanimación cuantitativa y protocolizada. La reanimación cuantitativa se define como un protocolo de intervención dirigida a los puntos hemodinámicos predefinidos. Esta reanimación cuantitativa debe incluir un objetivo PAM de 65 mm Hg y una diuresis de 0.5 mL/kg/h (1C). El reto de volumen inicial recomendado en la hipoperfusión tisular inducida por sepsis es un mínimo de 30 mL/kg de cristaloides (una parte de esto puede ser equivalente a la albúmina) (1B). En los enfermos con hipoperfusión tisular inducida por sepsis se debe colocar un catéter venoso central y medir la presión venosa central con el objetivo de tener 8 a 12 mm Hg y una saturación SvO₂ $\geq 70\%$ (1C). Si esta meta no se logra, existen alternativas para lograr este objetivo que incluyen el inicio de inotrópico (dobutamina), la transfusión de concentrado eritrocitario (si el hematocrito es $< 30\%$) o la reanimación adicional con volumen.

El comité reconoció que hay algunas limitaciones en el uso de la PVC para predecir la respuesta a volumen. Reconociendo este hecho, el comité también fomenta el uso de variables dinámicas para juzgar la adecuación de la administración de líquidos, como la delta

presión del pulso y la variación del volumen sistólico. La medición de flujo es también una variable para realizar un seguimiento y esto se puede hacer con el análisis del contorno del pulso arterial, con un catéter de arteria pulmonar o con la medición de la vena cava y del tamaño del ventrículo izquierdo mediante ultrasonido.

El papel potencial de aclaramiento de lactato para juzgar la adecuación de la reanimación cuantitativa también es reconocida. En los pacientes con niveles elevados de lactato, se recomienda la reanimación cuantitativa para normalizar los niveles de lactato lo más rápidamente posible (2C). El uso de corticoides en el choque séptico sigue siendo controvertido, se recomienda su uso en choque séptico refractario por vía endovenosa si la reanimación inicial con volumen y vasopresores no ha logrado mantener la estabilidad hemodinámica; si se utiliza deberá ser hidrocortisona endovenosa en infusión continua 200 mg/24 h.

Una vez resuelta la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, como la isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o acidosis láctica, se recomienda la transfusión de eritrocitos sólo cuando la hemoglobina se encuentre por debajo de 7.0 g/dL (1B).

La estrategia en pacientes ventilados, la ARDSNet sigue recomendando para la ventilación del SDRA iniciar con un volumen corriente calculado a 6 mL/kg con presión meseta < 30 cm H₂O. Existen nuevas propuestas para el tratamiento de SDRA en la SSC 2012 que incluyen:

- a) *un mayor rango de presión positiva espiratoria final (PEEP) de SDRA moderada y grave ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mm H₂O) (2C)*
- b) *maniobras de reclutamiento en hipoxemia refractaria grave (2B)*
- c) *decúbito prono en el SDRA grave ($PaO_2/FiO_2 < 100$) a pesar de las maniobras de reclutamiento y el establecimiento de PEEP (2C)*

En cuanto a control de la glucosa, se recomienda la infusión continua de insulina cuando dos niveles de glucosa en sangre consecutivas sean > 180 mg/dL, y mantener los niveles de glucosa < 180 mg/dL (1A).

El mayor cambio en la SSC 2012 ha sido la eliminación del paquete de reanimación en las primeras 24 h; actualmente este paquete consta de siete objetivos; cuatro de ellos para ser completado entre las primeras 3 h y el resto en las primeras 6 h.

Después de los resultados del estudio PROWESS-SHOCK, donde no se demostró el objetivo primario de reducción de mortalidad a los 28 días de forma significativa en los pacientes tratados con

drotrecogina alfa en relación al grupo placebo (26.4% en el grupo tratado con drotrecogina alfa frente a 24.2% en el grupo placebo), el uso de drotrecogina alfa fue suspendido. El riesgo de hemorragia grave fue similar en ambos grupos de pacientes (1.2% en el grupo drotrecogina alfa frente a 1% en el grupo placebo). Adicionalmente, tampoco se alcanzó el objetivo secundario de una reducción de mortalidad en pacientes con deficiencia severa de proteína C.

Conclusiones

La Campaña para incrementar la supervivencia de pacientes con sepsis representa el producto final de un proceso intenso de revisión bibliográfica, que proporciona un enfoque jerárquico para la reanimación de los pacientes con sepsis, basado en una síntesis de la evidencia que ha demostrado mejoría en el pronóstico y desenlace del paciente séptico.

Las directrices de la SSC surgieron al reconocer que la atención del paciente séptico es subóptima por las siguientes razones: la sepsis con frecuencia no se diagnostica a tiempo, permitiendo que se desarrolle un síndrome que amenaza la vida, incluso cuando se reconoció la sepsis, la reanimación era mal llevada con una administración tardía de antibióticos, impactando de manera negativa en la mortalidad.

Las directrices revisadas están lejos de ser perfectas, pero representan la mejor síntesis disponible de los conocimientos contemporáneos en este ámbito y, como tal, deben ser promovidos.

Se considera que la SSC es un documento estático, sin embargo el tratamiento óptimo de la sepsis severa y el choque séptico es un proceso dinámico que evoluciona. Este documento contiene un resumen de la evidencia que existe en la actualidad para apoyar la atención al paciente con sepsis grave y choque séptico. Aunque la SSC tiene varias limitaciones, incluidos el tiempo y los recursos disponibles para desarrollar estas recomendaciones, existe el esfuerzo concertado para resumir la evidencia de la investigación y las directrices existentes para alcanzar un consenso sobre el nivel de atención en los enfermos con sepsis grave y choque séptico.

Esta publicación representa el inicio de lo que será un proceso de formación continua para el reconocimiento y aplicación de las metas que impacten en la sobrevivencia de los enfermos sépticos.

Referencias

1. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
3. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
4. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
5. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
6. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979-2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
8. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P, Francois B, Korach J, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludricortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71.
9. Bernard G, Vincent J, Laterre P, LaRosa S, Dhainaut J, Lopez- Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group (2001). Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 344:699-709.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyningckx F, Schetz M, et al Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 345:1359-67.
11. Kress J, Pohlman A, O'Connor M, Hall J. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 342:1471-7.
12. Ely E, Baker A, Dunagan D, Burke H, Smith A, Kelly P, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 335:1864-9.
13. Sinuff T, Eva K, Meade M, Dodek P, Heyland D, Cook D. Clinical practice guidelines in the intensive care unit: a survey of Canadian clinicians' attitudes. *Can J Anaesth.* 2007;54:728-36.

14. Cook D, Meade M, Hand L, McMullin J. Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med.* 2002;30:1472-80.
15. Townsend S, Schorr C, Levy M, Dellinger R. Reducing mortality in severe sepsis: The Surviving Sepsis Campaign. *Clin Chest Med.* 2008;29:721-33.
16. Sinuff T, Kahn moui K, Cook D, Giacomini M. Practice guidelines as multi-purpose tools: a qualitative study of noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:776-82.
17. Sinuff T, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Heyland D. Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia: improving outcomes through guideline implementation. *J Crit Care.* 2008;23:118-24.
18. Pronovost P, Berenholtz S, Needham D. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ.* 2008;337:963-70.
19. Levy M, Pronovost P, Dellinger R, Townsend S, Resar R, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med.* 2004;32:595-7.
20. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005;31:243-8.
21. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, S et al. International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2008;31:1250-6.
22. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725-32.
23. Shapiro N, Howell M, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. A Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006;34:1025-32.
24. Nguyen H, Corbett S, Steele R, Banta J, Clark R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* 2007; 35:1105-12.
25. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
26. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97.
27. Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J, González-Díaz G, et al. Edusepsis Study Group Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-2303.
28. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollard P, Charpentier C, Martin C, et al. CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676-84.

29. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
30. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350: 2247-56.
31. Delaney A, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39:386-91.
32. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-39.
33. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel J, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16:94-8.
34. Perner A, Haase N, Guttormsen A, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
35. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012; 367:1901-11.
36. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
37. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta- analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:725-30.
38. Jones A, Brown M, Shaprio N, Shapiro N, Garrett JS, Heffner A, et al. The effect of quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:2734-9.
39. Trzeciak S, Dellinger R, Abate N, Cowan R, Stauss M, Kilgannon J, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest.* 2006;129:225-32.
40. Jones A, Shapiro N, Trzeciak S, Arnold R, Claremont H, Kline J, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739-46.
41. Jansen T, Van Bommel J, Schoonderbeek F, Sleswijk, Visser S, Van der Klooster J, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open- label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:752-61.

42. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P, François B, Korach J, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862-71.
43. Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-24.

Sistema de graduación

Graduación de las recomendaciones

- Sustentada por lo menos por dos investigaciones de nivel I
- Sustentada por una investigación de nivel I
- Sustentada por sólo investigaciones de nivel II
- Sustentada por lo menos por una investigación de nivel III
- Sustentada por evidencia de nivel IV o V

Graduación de la evidencia

- I. Estudios grandes, seleccionados de forma aleatoria, con resultados puntuales; bajo riesgo de error alfa (falsos positivos) o error beta (falsos negativos)
- II. Estudios pequeños, aleatorios con resultados inciertos; riesgo moderado a alto de error alfa (falsos positivos) y/o error beta (falsos negativos)
- III. No aleatorio, controles contemporáneos
- IV. No aleatorio, controles históricos y opinión de expertos
- V. Serie de casos, estudios no controlados, y opinión de expertos

Sepsis severa

Definición sepsis severa = sepsis que induce hipoperfusión tisular o disfunción orgánica

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por arriba del punto de corte

Gasto urinario volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por al menos 2 h después de una adecuada reanimación

Lesión pulmonar aguda $PaO_2/FiO_2 < 250$ en ausencia de neumonía

Lesión pulmonar aguda $PaO_2/FiO_2 < 200$ en presencia de neumonía

Creatinina > 2.0 mg/dL

Bilirrubina > 2.0 mg/dL

Conteo de plaquetas < 100 000 μ L

Coagulopatía (INR > 1.5)

353

Paquetes de la Campaña para sobrevivir a la sepsis

Para completarse en las primeras 3 h:

- 1) Medir el nivel de lactato
- 2) Obtener cultivos de sangre antes de la administración de antibióticos
- 3) Administrar antibióticos de amplio espectro
- 4) Administrar 30 mL/kg de cristaloides en caso de hipotensión arterial o nivel lactato > 4 mmol/L

Para completarse en las primeras 6 h:

- 5) Aplicar vasopresores (si la hipotensión no responde a la reanimación inicial con líquidos) para mantener una PAM ≥ 65 mm Hg
- 6) En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque séptico) o lactato inicial 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Medir la presión venosa central (PVC)*
 - Medir la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂)*
- 7) Revalora el nivel de lactato si la basal se encontraba elevada.

* Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluida en las directrices son de PVC 8 mm Hg, ScvO₂ de 70%, y la normalización de lactato.

Manejo del ventilador ARDS

- Modo de control asistido-ventilación por volumen
- Reduzca el volumen corriente a 6 mL/kg del peso corporal predicho
- Mantenga la presión de *plateau* < 3.0 cm H₂O

- Reduzca el volumen corriente hasta 4 mL/kg del peso corporal predicho para limitar la presión de *plateau*
- Mantenga la SaO₂/SpO₂ 88 a 95%
- Valores de PEEP anticipados en varios requerimientos de FIO₂

Cálculo para la predicción del peso corporal

- VI. Hombre – 50 + 2.3 [altura (pulg) – 60] o 50 + 0.91 [altura (cm) – 152.4]
 - VII. Mujer – 45.5 + 2.3 [altura (pulg) – 60] o 45.5 + 0.91 [altura (cm) – 152.4]
- SaO₂, saturación arterial de oxígeno; PEEP, presión positiva de fin de espiración

354

Variables generales

- Fiebre (> 38.8 °C)
- Hipotermia (< 36 °C)
- Frecuencia cardíaca > o 90/min
- Taquipnea
- Alteración del estado neurológico
- Edema o balance positivo de líquidos (> 20 mL/kg en 24 h)
- Hiperglucemia >

Variables inflamatorias

- Leucocitosis > 12 000
- Leucopenia < 4 000
- Cuenta normal de leucocitos con 10% o más de células inmaduras
- PCR dos veces mayor que el nivel normal
- Procalcitonina plasmática dos veces mayor que el nivel normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial, Presión sistólica < 90 mm Hg o PAM < 70 mm Hg o una disminución de > 40 mm Hg en adultos o dos desviaciones estándar para el valor normal de la edad

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Oliguria (volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por al menos 2 h después de una adecuada reanimación)
- Incremento de creatinina > 0.5 mg/dL
- Anormalidades de la coagulación (INR > 1.5 o TTP > 60 s)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (conteo plaquetario < 100 000 U/L)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática > 4 mg/dL)

Variables de perfusión tisular

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

RESISTENCIA A LA INSULINA Y CONTROL DE LA GLUCOSA EN SEPSIS

*Sandra Elizondo Argueta
Martín de Jesús Sánchez Zúñiga*

20

Introducción

355

La hiperglucemia de estrés es un término médico con el que se hace referencia al observado en aproximadamente 90% de los pacientes que son tratados en la UCI¹ y que puede ser considerada como un marcador de gravedad. Cuando esta alteración se encuentra presente en el paciente se suceden tres principales fenómenos: resistencia a la insulina en los tejidos periféricos con hiperinsulinemia asociada, aumento de la producción de glucosa por el hígado y uso inadecuado de la glucosa por los tejidos periféricos. Los mecanismos por los cuales la respuesta inflamatoria contribuye a la resistencia a la insulina muestran una clara inhibición de las vías de señalización para los receptores de insulina como un mecanismo central basado en las respuestas al estrés y a la misma inflamación. Antes se consideraba que esta hiperglucemia era adaptativa y protectora como respuesta natural del organismo ante el agente perturbador. Diferentes investigaciones han demostrado que su control está asociado con la menor incidencia de eventos adversos, sin embargo el control estricto conlleva el riesgo de la hipoglucemia.

Definición

Hiperglucemia de estrés se ha descrito como una respuesta endocrina normal del organismo ante un evento de estrés agudo o crónico, caracterizada no sólo por las alteraciones en el metabolismo de la glucosa sino también por la presencia de resistencia a la insulina (RI), esta última se puede conceptualizar como la incapacidad de la insulina para llevar a cabo su efecto ya sea por disminución en la

cantidad o calidad de receptores en el tejido blanco o disminución en la producción de la misma.¹⁻³

Desde 1877, Claude Bernard describe la presencia de hiperglucemia durante un choque hemorrágico, hace notar la asociación entre el trauma agudo con la elevación de la glucosa y aunque el término lleva en la literatura médica más de 100 años, su estudio se enfatizó hasta hace poco tiempo, ya que previamente la hiperglucemia sólo era tratada si excedía niveles plasmáticos superiores a 200 mg/dL, y no es sino hasta el estudio presentado por Van den Berghe *et al.* (en el que demuestran que el control estricto de la glucosa en rango entre 80 y 110 mg/dL con terapia insulínica intensiva disminuye el riesgo de falla orgánica y muerte) que se inician una serie de investigaciones sobre el tema y con mayor profundidad en los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan esta respuesta metabólica del organismo.²⁻⁷

Aspectos fisiopatológicos

La resistencia a la insulina es el resultado de la incapacidad de esta hormona para llevar a cabo su efecto metabólico, ya sea por la disminución en la cantidad o calidad de sus receptores periféricos como por el bloqueo en las vías de señalización y activación en las cuales interviene.

Normalmente la glucosa ingresa a la célula a través de una vía de transportadores GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 y GLUT-4, este último insulino dependiente se localiza en hígado, adipocitos y células del músculo. La insulina se une a sus receptores de superficie y se produce autofosforilación y activación de una molécula intrínseca tirosincinasa del receptor de insulina, una vez activada fosforila los sustratos receptores de insulina 1 y 2 (IRS); IRS-1 se relaciona con la activación de la cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI3k), la cual es esencial para la estimulación en la translocación de GLUT-4, además de mediar varios de los efectos metabólicos de la insulina. Entre estos efectos se encuentra la activación en la síntesis de glucógeno y lípidos, inhibición de lipólisis y apoptosis de adipocitos, inducción de la síntesis de varias proteínas a través de la estimulación de genes de transcripción específicos y traslación del mRNA; el mecanismo explícito de esta regulación de la insulina aún no ha sido del todo elucidado, sin embargo existe evidencia de que es mediante la activación de proteínas nucleares, con activación de genes específicos.

Otra vía de señalización intracelular activada por la insulina es la de la proteincinasa mitógeno activada (MAPk), la cual en condiciones normales tiene menor actividad e induce efectos mitogénicos y protrombóticos al relacionarse con la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y endotelina, mediar la migración de células del músculo liso y ejercer efectos sobre la síntesis de proteínas. Estos efectos no metabólicos de la insulina se llevan a cabo principalmente por la activación de Ras, Raf, proteincinasas activadas ERK-1 y ERK-2 (*extracellular signal-regulated kinase*)^{8,9} (Figura 20.1).

La sepsis se caracteriza por una excesiva liberación de mediadores inflamatorios y hormonas de estrés, desarrollando así drásticos cambios en el metabolismo energético, sobre todo a nivel de los sustratos con la utilización no sólo de carbohidratos, sino también de uso excesivo de proteínas y lípidos. Esta respuesta metabólica es esencialmente catabólica, muy variable dependiendo de la evolución del paciente, al inicio del proceso incrementada y en pacientes con choque séptico prolongado puede estar disminuida. Los mecanismos por los cuales se produce hiperglucemia de estrés y resistencia a la insulina durante la sepsis son directamente proporcionales a la severidad de la enfermedad, así como a la etapa en la que se encuentren.¹⁰⁻¹²

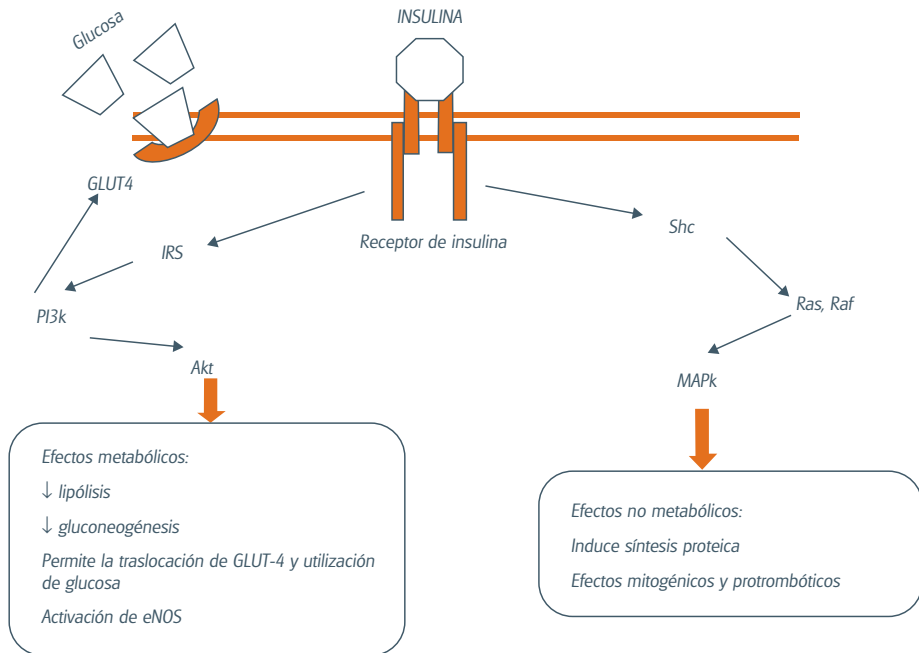


Figura 20.1. Efectos metabólicos y no metabólicos de la insulina y vías de activación.

La respuesta inicial se presenta en las primeras 24 a 48 h del daño agudo, y resulta en hiperglucemia secundaria por incremento en la secreción de hormonas de la hipófisis anterior y bloqueo de receptores periféricos para hormonas anabólicas, principalmente insulina. Esta fase se caracteriza por niveles elevados de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (ACTH), los cuales se relacionan con la hiperglucemia al estimular la gluconeogénesis al inicio de la transcripción de los genes de la enzima fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK), utilizando como sustratos el lactato, la alanina y la glicina, lo que incrementa hasta 200% más la producción de glucosa, mecanismo que sobrepasa el consumo, depuración y metabolismo a nivel periférico.

Otro efecto es el bloqueo de la entrada de glucosa a la célula mediada por insulina, al inhibir la traslocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática a través de la regulación a la baja de varias proteínas de señalización mediadas por la fosforilación de tirosina, desviando este paso a la fosforilación de residuos de serina y activación de la vía de la MAPk; además el estado de hipercortisolismo desvía el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas para que la energía resultante sea disponible en forma selectiva a órganos vitales, esto se refleja en el incremento de respuestas vasopresora e inotrópica y niveles elevados en plasma de angiotensina II, catecolaminas y vasopresina.

Una consecuencia importante del estado de hipercortisolismo es la supresión de la respuesta inmune que intenta evitar la progresión de la disfunción orgánica. Los pacientes críticamente enfermos con estancia prolongada en la UCI (dependencia o soporte intensivo por más de 10 días) presentan una respuesta neuroendocrina diferente, la cual se caracteriza por disfunción hipotalámica con hipofunción hipofisiaria secundaria a disminución en la síntesis y acción de las hormonas liberadoras. Otras respuestas endocrinas agudas incluyen la liberación de glucagón, hipersecreción de prolactina y hormona del crecimiento, las cuales son causa de hipofunción tiroidea y gonadal.¹³⁻¹⁷

Durante la fase aguda se produce activación del sistema nervioso simpático, el cual lleva al incremento en la producción de hormonas contrarreguladoras como epinefrina, norepinefrina, glucagón y hormona del crecimiento. Las catecolaminas incrementan los niveles de cAMP hepático, lo que motiva la transcripción de PEPCK con inducción de la gluconeogénesis. La epinefrina y el glucagón promueven la glucogenólisis en hepatocitos y células del músculo esquelético, además de inhibir la actividad de los recepto-

res de insulina y bloquear la actividad de la tirosincinasa con falla en la traslocación del GLUT-4, desarrollando así no sólo hiperglucemia sino también RI. La proteólisis resultante de la estimulación por hormonas contrarreguladoras y catecolaminas es fundamental para mantener la gluconeogénesis a través del aporte de alanina, la cual es el principal aminoácido gluconeogénico; el lactato derivado de la glucólisis anaeróbica y del exceso de piruvato se convierten en sustrato alternativo para la producción de glucosa a nivel hepático, generando hiperlactacidemia plasmática, con mayor consumo de oxígeno y acidosis intracelular.¹⁷⁻²¹

El rol de la sepsis en el desarrollo de hiperglucemia se encuentra relacionado con la presencia de citocinas proinflamatorias, las cuales inician su participación al activarse la respuesta inmune mediante el reconocimiento de los PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) por los TLR (*Toll like receptors*), desarrollando así la activación del factor nuclear kappa beta ($\text{FN}\kappa\beta$), el cual regula la transcripción de diversas e importantes citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12^{23,24} (Figura 20.2).

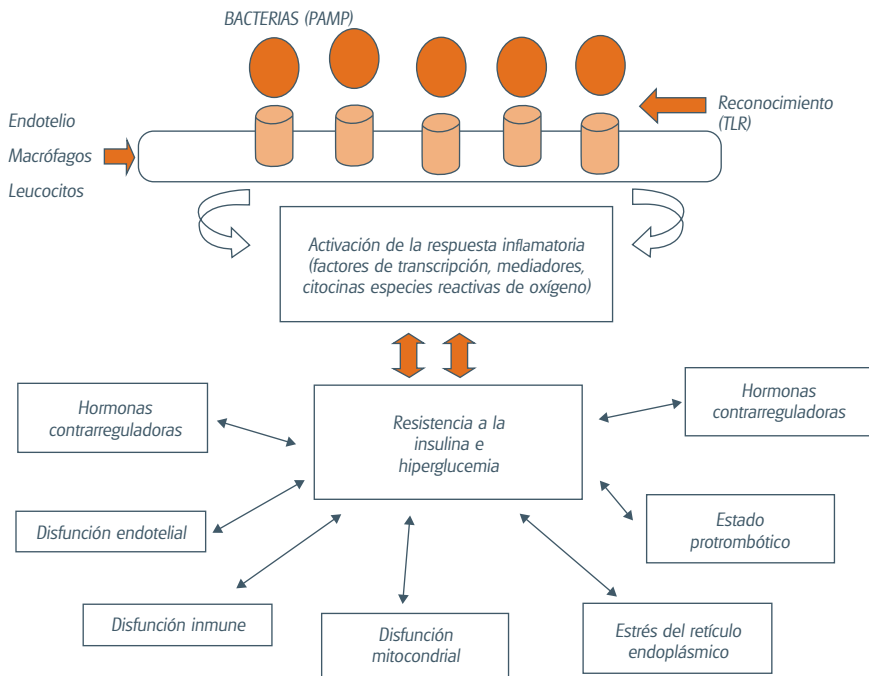


Figura 20.2. Sepsis, activación de la respuesta inflamatoria y desarrollo de hiperglucemia y resistencia a la insulina

La clave mediante la cual las citocinas producen RI deriva en la fosforilación de residuos de serina, lo cual induce la disociación de los sustratos de receptores de insulina (IRS), su degradación y conformación como inhibidores de la cinasa receptor de insulina. Diversas moléculas, además de las citocinas, se han visto relacionadas con esta fosforilación de residuos de serina, como AKt, mTOR (*mammalian target of rapamycin*), inhibidor de la cinasa $I\kappa\beta$, c-jun-NH-terminal cinasa (JNK), ERK, etc., así como metabolitos de ácidos grasos como diacilglicerol, ceramidas, entre otros.²⁴⁻²⁶

El TNF- α es la principal citocina implicada en la patogenia de la sepsis y uno de los principales reguladores de procesos celulares como inmunidad, diferenciación, proliferación, uso de energía y apoptosis. En el caso de la hiperglucemia de estrés y RI, esta citocina suprime la expresión a nivel celular del receptor de insulina, IRS y GLUT-4, mediante mecanismos de alteración en la traslación y transcripción. Actúa de manera directa como inhibidor de la tirosinquinasa, con lo que evita la fosforilación de los residuos de tirosina y permite la fosforilación de residuos de serina, bloqueando finalmente la señal del receptor y traslocación de GLUT-4.

A nivel del tejido adiposo, uno de los principales factores de transcripción afectados por el TNF- α es el receptor activado gamma proliferador de peroxisoma (PPAR- γ), no sólo porque puede suprimir su expresión sino también al alterar su función transcripcional promoviendo la fosforilación de residuos de serina en su dominio terminal, aunque este efecto también puede ser producido por JNK y ERK, con la consecuente alteración en la regulación de GLUT-4. Además de todos estos efectos, el TNF- α actúa también en forma indirecta en la producción de hiperglucemia al estimular secreción de hormonas contrarreguladoras que estimulan gluconeogénesis.²⁷⁻³⁴

Los eventos transcripcionales requeridos por el TNF- α para inducir RI pueden involucrar la actividad transcripcional de FN $\kappa\beta$, el cual normalmente se encuentra inactivo por secuestro en el citoplasma por proteínas inhibitorias. Diversos estímulos como la unión de TLR-4 a lipopolisacáridos y TLR-2 con productos bacterianos grampositivos (peptidoglicanos), sacáridos, estrés físico y químico, citocinas inflamatorias, entre otros, activan el complejo FN $\kappa\beta$ -I $\kappa\beta$ a través de fosforilación y degradación proteolítica de I $\kappa\beta$, permitiendo la traslocación de FN $\kappa\beta$ al núcleo celular uniéndose a regiones promotoras de genes inflamatorios e iniciar así la transcripción de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión celular, entre otros mediadores de la inflamación, produciendo un círculo vicioso en cuanto a la respuesta inflamatoria^{22,23,29,34-36} (Figura 20.3)

diente sino por su gran actividad endocrina y proinflamatoria; recordemos que el tejido adiposo y la médula ósea provienen de un mismo origen, explicándose así la gran capacidad de fagocitosis de los adipocitos similar a la que presentan los macrófagos, contribuye con la elevada circulación de citocinas como TNF- α e interleucinas y activación de otros elementos participantes del sistema inmune (Cuadro 20.1).

Sin embargo, este tejido adiposo también puede ocasionar la disregulación de esta respuesta inflamatoria y, como consecuencia, perpetuación del proceso inflamatorio y pasar de un estado de respuesta aguda a una crónica. Esta característica del tejido adiposo como tejido endocrino proinflamatorio en parte está dado por la interacción de diversas adipocinas, entre ellas leptina, que tiene el control de la inmunidad y homeostasis de energía en este tejido con efectos paracrinos importantes sobre otros sistemas; recientemente ha sido considerada como citocina inflamatoria por su estructura similar a otras citocinas y la capacidad de activación de vías inflamatorias, además a la fecha se le ha atribuido actividad en diversos procesos patológicos no sólo por sus efectos negativos en la secreción de insulina, sino también por su participación en procesos apoptóticos.

En varios estudios se ha correlacionado que los niveles séricos elevados de TNF- α son proporcionales a los de leptina, caso contra-

Cuadro 20.1. Adipocinas liberadas durante proceso inflamatorio.

Citocinas	Funciones
FNT- α	Citocina mediadora de la respuesta inmune e inflamatoria
IL-6, IL-18	Citocinas proinflamatorias
Leptina	Reduce el apetito, incrementa el gasto energético y disminuye la eficiencia metabólica
Resistina	Citoquina proinflamatoria con propiedades aterogénicas. Estimula la síntesis y secreción de otras citoquinas proinflamatorias a través de NF- $\kappa\beta$
PCR	Principal proteína hepática producida en respuesta a la inflamación
Ácido siálico	Marcador integrado de diversas proteínas de fase aguda. Factor de riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2
C3	Reactante hepático de fase aguda. Factor de riesgo cardiovascular
Visfatina	Efectos paradójicos: adipocina que mejora la sensibilidad a la insulina y favorece el depósito de grasa visceral
Apelina	Adipocina implicada en la regulación de la función cardiovascular sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la ingesta
Vaspina y omentina	Adipocina relacionada con aumento en la sensibilidad a la insulina
Ceruloplasmina	Principal proteína plasmática transportadora de cobre. Efectos paradójicos: defensa frente al estrés oxidativo y efecto prooxidante

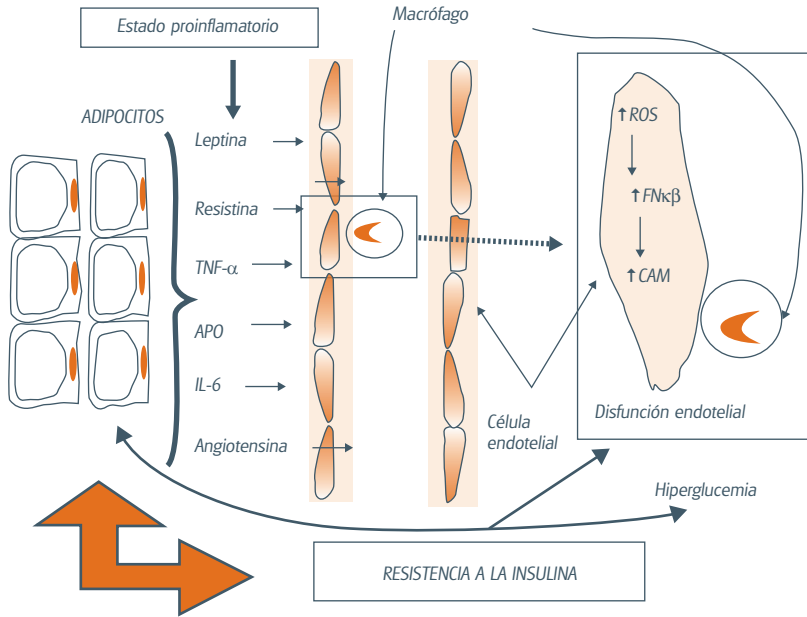


Figura 20.4. Mecanismos inflamatorios y resistencia a la insulina mediados por el tejido adiposo.

rio el de adiponectina, la cual se encuentra disminuida en los pacientes con sepsis, contribuyendo así al desarrollo de RI y alteración en el perfil de lípidos. La resistina, otra adipocina de importancia a últimas fechas, se ha considerado más como una citocina proinflamatoria por su estrecha relación con TNF- α , promueve la secreción de endotelina 1 (ET-1) y pentraxina 3, un marcador dependiente del FN κ β ; la resistina incrementa la expresión de moléculas de adhesión y quimioquina quimioatrayente de monocitos y participa en la disfunción endotelial^{33,34,36-40} (Figura 20.4)

Otro mecanismo involucrado en la RI en el paciente grave es la inactividad muscular por reposo en cama. Seis días de reposo estricto en voluntarios sanos resultó en hiperglucemia e incremento en las concentraciones de insulina tanto en ayuno como después de la administración de glucosa. La ingesta de 75 g de glucosa muestra un incremento en la generación de superóxidos en más de 140% comparado con el estado basal, una dosis equicalórica de grasa resulta en un incremento del estrés oxidativo similar, generando así un estado inflamatorio con incremento intracelular de FN κ β , en la expresión de IKk, activación de receptores nucleares incluyendo PPAR, incremento en la expresión de metaloproteinasas, factor tisular e inhibidor del activador de plasminógeno 1.

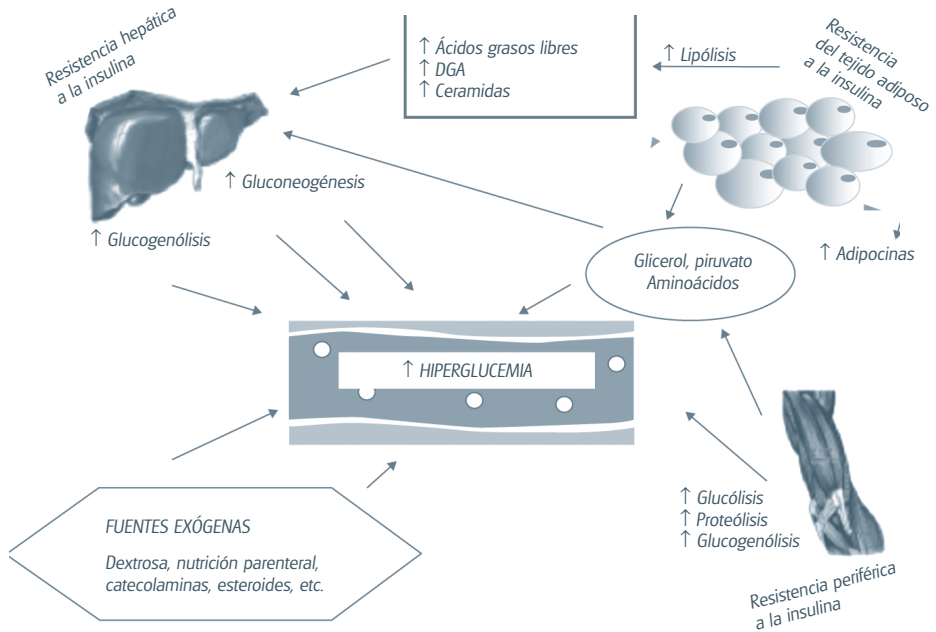


Figura 20.5. Factores que inducen desarrollo de hiperglucemia.

La RI y la hiperinsulinemia en estos pacientes son secundarias a la proteólisis y la disponibilidad de mayores sustratos gluconeogénicos (aminoácidos), de esta forma es frecuente que en los pacientes graves la administración de cargas excesivas de dextrosa no pueden ser oxidadas o almacenadas generando hiperglucemia, hiperinsulinemia y estimulación continua del proceso inflamatorio. Se ha demostrado que en pacientes no diabéticos que recibían nutrición parenteral con infusión de glucosa mayor de 4 mg/kg/min, tenían un alto riesgo de desarrollar hiperglucemia, hiperinsulinemia y complicaciones como infección e incremento del cociente respiratorio^{42,43} (Figura 20.5).

Efectos deletéreos secundarios a hiperglucemia

La presencia de hiperglucemia en el paciente crítico está asociada con una serie de efectos deletéreos en el organismo y en la morbilidad, ya demostrado en patologías como trauma, infarto agudo de miocardio y pacientes con quemaduras.

Cuadro 20.2. Efectos deletéreos de la hiperglucemia.

- Alteraciones en electrolitos
- Incremento en el grado de estrés oxidativo
- Efectos procoagulantes
- Alteraciones en el sistema cardiovascular
- Alteraciones en el sistema inmunológico (mayor predisposición a sepsis)
- Incremento en el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda
- Incremento en el riesgo de desarrollo de polineuropatía
- Resistencia a la insulina
- Disfunción del hepatocito
- Disfunción mitocondrial
- Desarrollo de un estado proinflamatorio

365

El estado inflamatorio y la respuesta al estrés agudo al alterar la función de los transportadores de glucosa permiten el desarrollo de hiperglucemia, ya que al no ser regulados por insulina permiten la entrada de glucosa a la célula llevando a hiperglucemia intracelular y disfunción de la misma, como se observa en células endoteliales y del sistema inmune, efectos diferentes a lo observado en los tejidos insulino-dependientes⁴⁵⁻⁴⁷ (Cuadro 20.2).

Como se explicó previamente, la glucosa *per se* es un mediador proinflamatorio que genera un ambiente de estrés tanto a nivel mitocondrial como en el retículo endoplásmico (RE), alteración observada principalmente a nivel de los hepatocitos y tejido insulino-dependiente; la disfunción mitocondrial se caracteriza por un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), falla en la producción energética y defectos en el metabolismo, este último se relaciona con disminución en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos e incremento secundario de los niveles intracelulares de graso-acil-CoA, diacilglicerol y ceramidas, éstos a su vez permiten la fosforilación de residuos de serina, activación de las vías de la MAPk, JNK, PKC e I κ B y bloqueo de la fosforilación de residuos de tirosina, con desarrollo de mayor RI.

La presencia de estos ácidos grasos, el exceso de ROS, y la activación de vías proinflamatorias producen estrés a nivel del RE, como respuesta éste inicia la activación de diversas vías de síntesis y permite el desarrollo de respuestas adaptativas, como la sobreproducción de proteínas desdobladas (UPR), vía que se relaciona con inhibición en los mecanismos de señalización de insulina y activa-

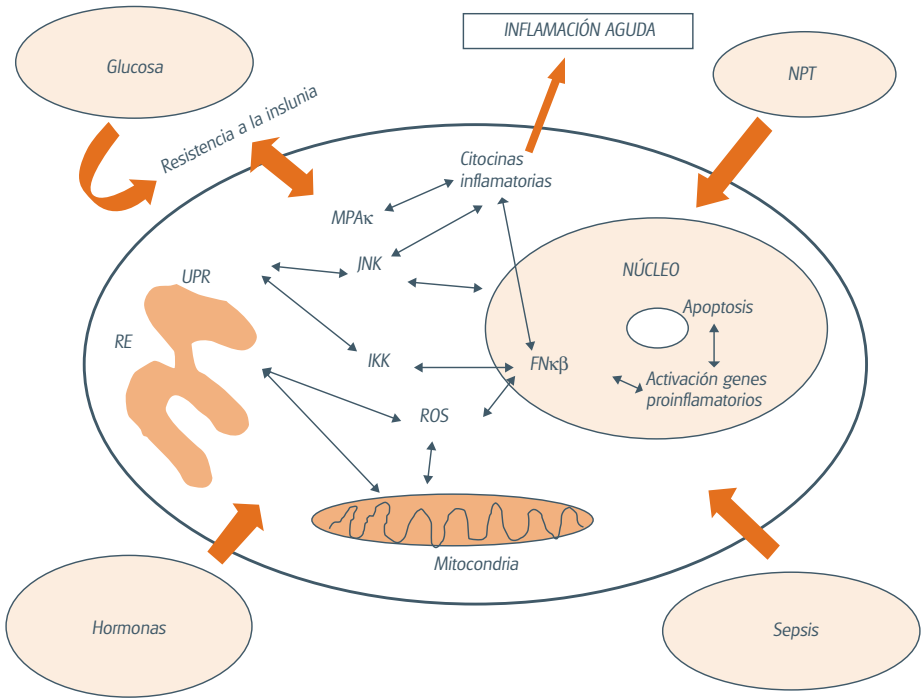


Figura 20.6. Hiperglucemia y activación de mecanismos proinflamatorios.

ción de vías proinflamatorias, perpetuando así el daño inflamatorio y estrés oxidativo^{33,37,47,48} (Figura 20.6).

El endotelio regula el tono vascular, la interacción de las paredes de los vasos sanguíneos con las células circulantes y otros componentes sanguíneos. Toda esta actividad es mediada por la producción e interacción de sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras, una de las cuales es la actividad del óxido nítrico (NO), que también inhibe el crecimiento y la migración de las células musculares, la agregación plaquetaria y la trombosis, así como la adhesión, inflamación y oxidación, procesos que dañan la pared vascular. La hiperglucemia y la RI reducen la producción de óxido nítrico y promueven la vasoconstricción e hipoxia tisular, además el incremento de ROS al unirse al óxido nítrico forman peroxinitrito, que promueve la agregación plaquetaria y el desarrollo de un estado protrombótico.

La hiperglucemia incrementa la sensibilidad a endotoxina y a su vez mayor expresión del factor tisular y generación secundaria de trombina, mientras que la hiperinsulinemia incrementa los ni-

veles de PAI-1, principal inhibidor del sistema fibrinolítico endógeno. La hiperglucemia también promueve la formación de productos avanzados de la glucación (AGE), los cuales inducen la formación de ROS y exageración en la oxidación con mayores efectos deletéreos en la función endotelial.⁴⁹⁻⁵⁴

Variabilidad glucémica

Una alteración importante y que poco se había abordado en el paciente en estado crítico es la variabilidad glucémica, la cual en el paciente con diabetes es uno de los principales mecanismos por los que se produce el daño; es un efecto observado también en los pacientes críticos agudos, en quienes la complejidad del perfil glucémico con el que cursan está relacionado con el riesgo de muerte. Los estudios iniciales que analizaron esta alteración mostraron la desviación estándar como medida para registrar la variabilidad glucémica y los análisis retrospectivos mostraron que esta es un factor de riesgo con valor significativo e independiente para el incremento en la mortalidad del paciente.

Ahora queda pendiente la explicación del porqué esta asociación y el daño al paciente, inicialmente se consideró que la menor variabilidad podía estar asociada con mejor vigilancia médica, lo cual muestra una mejor evolución del paciente por el cuidado hacia él, sin embargo estudios posteriores mostraron cómo la presencia de una mayor variabilidad glucémica desencadenaba un estado de mayor estrés oxidativo, en comparación de un estado con hiperglucemia persistente, estrés oxidativo relacionado con el proceso inflamatorio ya comentado en párrafos previos.⁵⁵⁻⁵⁹

Efectos de la Insulina

La insulina tiene efecto no sólo en el control de la glucosa plasmática, sino también un potente efecto antiinflamatorio. Se ha demostrado que disminuye los niveles de FNκβ y aumenta los de su inhibidor IKβ, suprime las acciones proinflamatorias de varios factores de transcripción, así como la presencia de metaloproteinasas. Además revierte el efecto protrombótico de la hiperglucemia mediante la supresión del factor tisular y del PAI-1. Incrementa los niveles de óxido nítrico a nivel endotelial, con lo que induce vasodilatación, y disminuye la agregación plaquetaria; este óxido nítrico

a su vez disminuye la expresión de moléculas de adhesión celular a través de inhibición en la activación del FNκβ, además contribuye a la disminución en la producción de ROS con mejoría secundaria de la función mitocondrial y del RE. Presenta efectos cardioprotectores y antiapoptóticos al activar la vía de la PI3-k-AkT con disminución en la activación de la MAPk.^{60,61}

Control estricto de la glucosa

Si se retoman los muchos años que han pasado desde las descripciones iniciales en el siglo XIX por Bernard sobre la hiperglucemia, se puede observar que hasta hace poco se hace referencia a esta importante alteración y el cómo abordarla al estar frente al paciente en la UCI, sobre todo cuando se tiene el dilema control-estricto-relativo-riesgos-mortalidad-beneficio, es decir, el *¿cómo*, cuando, para qué y por qué?⁶⁵

El primer estudio que analiza este dilema es el de Van den Bergue *et al.*, en 2001, donde se observa que la terapia intensiva con insulina (TII) reduce la mortalidad y morbilidad entre pacientes que ingresaron a una UCI (Estudio Leuven de Terapia Intensiva con Insulina); análisis logísticos de regresión multivariados mostraron que el control de la glucosa y no las dosis de insulina administrada explicaban los efectos benéficos de la terapia con insulina en los pacientes críticos. Al parecer, con niveles de glucosa menores de 110 mg/dL son necesarios para prevenir la presencia de comorbilidades como bacteriemia, anemia e insuficiencia renal aguda.

El nivel de hiperglucemia fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neuropatía. La reducción absoluta en la mortalidad fue de 3 a 4%, y el beneficio en la sobrevida se asoció con una reducción del riesgo absoluto de 8% cuando la terapia con insulina se continuó por al menos 3 días. Cuando los mismos autores presentan un segundo estudio, se observa ya no una importante reducción en la mortalidad, y cuando se realiza en forma conjunta los dos estudios, se observa que la mortalidad de los pacientes con TII disminuyó 5% en comparación de los que fueron tratados en forma convencional, es decir, mantener niveles de glucosa entre 180 y 200 mg/dL.⁶²⁻⁶⁴

Estos resultados llevaron a que los esfuerzos en la comunidad médica estuvieran dirigidos a lograr un control estricto de los niveles de glucosa a través del TII, sin embargo el riesgo inminente fue la hipoglucemia, efecto por el cual el estudio VISEP (*Volume*

Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) en su brazo de tratamiento con insulina tuvo que ser suspendido y sin observarse efectos benéficos a seguimiento en mortalidad a 28 días. GLUCONTROL fue el siguiente estudio multicéntrico para evaluar la TII, con una meta de 140 a 180 mg/dL, sin embargo también fue suspendido posterior al primer análisis al observar que no se logró el control glucémico, riesgo de hipoglucemia elevado y ninguna diferencia significativa en la mortalidad.^{65,66}

El estudio NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) examinó el efecto de la mortalidad a 90 días, en el primer reporte en los pacientes con TII se elevó la mortalidad (27.5% vs. 24.9%, p 0.2), efecto adverso observado pese al bajo grado e hipoglucemia en los pacientes.⁶⁷

Después de estos estudios, se han publicado tres metaanálisis, los cuales concluyen que la TII no es benéfica en los pacientes en estado crítico e incrementa el riesgo de hipoglucemia.⁶⁸⁻⁷²

Las sociedades de Medicina Crítica, las Asociaciones Europea y Americana de Nutrición Enteral y Parenteral han publicado sus recomendaciones a través de guías de tratamiento donde el nivel de evidencia para el control de la glucosa en el paciente crítico lo mantienen con un grado C.⁷³⁻⁷⁵

Varios puntos deben considerarse cuando se trata del control de la glucosa en la cama del paciente, los que pueden modificar en forma importante la respuesta al tratamiento; entre ellos están la variabilidad glucémica y el error durante la medición.

Por lo anterior, se puede observar las recomendaciones de las guías de la *Campaña para la supervivencia en sepsis* (SSC):⁸⁰

1. *Un abordaje protocolizado del manejo de la glucosa sanguínea de los pacientes con sepsis grave e iniciar con una dosis de insulina cuando dos mediciones consecutivas de glucosa sean mayores de 180 mg/dL, mantener una glucosa objetivo menor de 180 mg/dL y evitar los niveles de glucosa menores de 110 mg/dL (Grado 1A)*
2. *Los valores de glucosa deben ser monitoreados cada hora o cada 2 h hasta que los valores de glucosa y la velocidad de infusión de insulina se mantengan estables (Grado 1C)*
3. *Los resultados obtenidos por las mediciones de la glucosa por punción capilar deben interpretarse con cautela ya que puede existir importante diferencia de la glucosa arterial o plasmática (UG)*

[Véase también el Capítulo 19.]

Conclusiones

La hiperglucemia de estrés y la resistencia a la insulina son de los principales hallazgos relacionados con alteraciones metabólicas presentes durante la sepsis, donde múltiples mecanismos fisiopatológicos se encuentran interrelacionados, sin embargo entre los principales actores de esta condición se incluyen los mediadores proinflamatorios y las hormonas contrarreguladoras.

Actualmente se tiene evidencia que en el paciente grave la presencia de hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad glucémica son asociadas con un incremento en la mortalidad, previamente se consideró que el control estricto de la glucosa era uno de los principales mecanismos para disminuir la morbimortalidad de los pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo los resultados de metaanálisis y estudios multicéntricos no son concluyentes, por lo que la recomendación actual es la vigilancia estricta del paciente para evitar los factores que pueden llevar a los graves cambios de los niveles de glucosa sanguínea, y mantener éstos entre 140 y 180 mg/dL, claro está, hasta que las nuevas evidencias sugieran otras recomendaciones.

370

Referencias

1. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37:1769-76.
2. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: Complex relationships with attractive prospect. *Intensive Care Med.* 2003;29:511-4.
3. Vlasselaers D, Mertens L. Hyperglycemia and intensive care patients: an expanding story. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:397-8.
4. Mc Cowen KC, Malhotra A, Birstrain BR. Stress induce hyperglycaemia. *Crit Care Clin.* 2001;17:107-24.
5. Parsons P, Watkinson P. Blood glucose control in critical care patients: a review of the literature. *ACCN, Nursing in Critical Care.* 2007;12:202-10.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
7. Chang L, Chiang SH, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med.* 2004;10:565-71.
8. González CHA, Malanco HL, Sánchez ZM, et al. Inflamación y resistencia a la insulina: mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol.* 2006;17:71-82.

9. Pidcoke HF, Wade ChE, Wolf SE. Insulin and the burned patient. *Crit Care Med.* 2007;35(suppl):524-30.
10. Agwunobi A, Reid C, Maycock P, et al. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3770-5.
11. Tappy L, Chioléro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35:531-4.
12. Carré EJ, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach. *BBA.* 2008;1777:763-71.
13. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:1937-49.
14. Revely JP, Tappy L, Martínez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2235-40.
15. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, et al. Pituitary-adrenal response to human corticotropin-releasing hormone in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:454-9.
16. Van den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;13:1827-34.
17. Langouche L, Van den Bergue G. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006;35: 777-91.
18. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:533-51.
19. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Int Care Med.* 2004;30:748-56.
20. Gelfand RA, Matthews DE, Bier MD, et al. Role of counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest.* 1984;74: 2238-48.
21. Barth E, Albudzies G, Baumgart K, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med.* 2007;35(suppl):508-18.
22. Sriskandan S, Altmann DM. The Immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008; 214:211-23.
23. Gao H, Leaver SK, Burke-Gaffney A, et al. Severe sepsis and Toll-like receptors. 2008;30:29-40.
24. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α . *Diabetes.* 2006;55:2392-7.
25. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.* 2002;277:1531-7.
26. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *J Infect.* 2007;55:340-6.

27. Medina EA, Afsari RR, Ravid T, et al. Tumor necrosis- α decreases Akt protein levels in 373-L1 adipocytes via the caspase-dependent ubiquitination of Akt. *Endocrinology*. 2005;146:2725-35.
28. Guolian E, Barret M, Wenhong C, et al. Tumor necrosis- α induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase- dependent pathway. *Endocrinology*. 2007;148:3356-63.
29. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS*. 2008;582:117-31.
30. Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo A, et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic β -cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor k- β and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology*. 2004;145:5087-96.
31. Semple RK, Chatterjee KK, O'Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest*, 2006;116:581-9.
32. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor γ and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2007;92:386-95.
33. Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007;48:1905-14.
34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;44:860-7.
35. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35: 2408-16.
36. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insuline resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015-25.
37. Borradeile NM, et al. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res*. 2006;47:2726-37.
38. Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J Clin Invest*. 2007;117:2753-6.
39. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92.
40. Singer G, Granger N. Inflammatory responses underlying the microvascular dysfunction associated with obesity and insulin resistance. *Microcirculation*. 2007;14:375-87.
41. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1145-1450.
42. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycaemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. *Circulation*. 2002; 106:1211-8.
43. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2005;25:963-76.

44. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51:540-4.
45. Kajbaf F, Mojtahedzadeh M, Abdollahi M. Mechanisms underlying stress-induced hyperglycemia in critically ill patients. *Therapy*. 2007;4:97-106.
46. Houstis NE, Rosen D, Lander E. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440:944-8.
47. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067-72.
48. Langouche L, Meersseman W, Vanderperre S, et al. Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008;36:1475-80.
49. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin*. 2004;22:511-26.
50. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome, links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2200-7.
51. Houstis NE, Rosen D, Lander E. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440:944-8.
52. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Int Care Med*. 2003;29:511-4.
53. Kim J, Montagnani M, Kon K, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888-904.
54. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 2005;115:2277-86.
55. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008-13.
56. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36:2316-21.
57. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:1292-1301.
58. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38:838-42.
59. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 2008;74:679-85; discussion 685.
60. Langouche L, Van den Bergue G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin*. 2006;22:119-29.
61. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest*. 2008;132:268-78.

62. Van den Berghe G: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004;114:1187–95.
63. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
64. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-61.
65. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection.* 2005;33(suppl 1):19.
66. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1738–48.
67. The NICE-SUGAR Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–97.
68. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933–44.
69. Griesdale DE, De Souza RJ, Van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180:821–7.
70. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010;137:544–51.
71. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care.* 2010;14:324.
72. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;154:268–82.
73. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; AACE; ADA. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119–31.
74. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40:3251–76.
75. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al. Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:686–94.
76. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.

MANEJO QUIRÚRGICO Y CONTROL DEL DISPARADOR DE SEPSIS

*Jesús Tapia Jurado, Leticia Elizabeth Mota Garduño,
Min Jeong Kim Koh, Raúl Rosales García*

21

Definiciones

375

El ser humano genera respuestas locales y sistémicas ante la presencia de microorganismos que penetran las barreras epiteliales e invaden los tejidos subyacentes. En el segundo consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine en el 2001, se revisaron las definiciones originales del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y del síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM).¹ [Véase el Cuadro 3.1 y el Capítulo 19.]

El SIRS se define como la presencia de fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea o taquicardia.² Es importante tener en mente que el SIRS puede desencadenarse aun en inflamaciones estériles como en la pancreatitis, las quemaduras y en el trauma severo, por lo cual el papel de la infección en la patogenia del SIRS puede ser difícil de descifrar.³

Si en el paciente que desarrolla SIRS se corrobora la infección, se estará ante la presencia de una sepsis. Si ésta se acompaña de afección a órganos distantes al sitio de infección o hipoperfusión tisular, el paciente se encuentra en una sepsis grave. Un paciente que presenta sepsis grave con hipotensión que persiste a pesar del manejo médico (volumen y fármacos vasoactivos) está en estado de choque séptico.

Conforme la gravedad de la sepsis se intensifica, las posibilidades de muerte son mayores, con un incremento en la mortalidad de 10 a 20% en la sepsis; de 20 a 50% en sepsis severa, y hasta de 40 a 80% en el choque séptico.^{4,5}

La sepsis quirúrgica se puede definir como SIRS más una infección que requiere intervención quirúrgica para control del origen, o SIRS más una infección dentro de los primeros 14 días tras una cirugía mayor.⁶

Cuadro 21.1. Disparadores de sepsis severa.

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Infecciones de sistema nervioso central	Trauma severo
Infecciones respiratorias	Hemorragia
Infecciones renales	Complicaciones de cirugía
Infecciones gastrointestinales	Infarto de miocardio
Infecciones de la piel y tejidos blandos	Embolia pulmonar
Infecciones óseas y articulares	Taponamiento cardiaco
	Hemorragia subaracnoidea
	Quemaduras
	Pancreatitis aguda
	Sobredosis/intoxicación por drogas/fármacos
	Cetoacidosis diabética
	Insuficiencia suprarrenal
	Anafilaxia

376

Etiología

El disparador de un proceso séptico puede ser por causas infecciosas o no infecciosas (Cuadro 21.1).⁷ En la sepsis quirúrgica, el origen más común son las infecciones intraabdominales, constituyendo aproximadamente dos tercios de todos los casos de sepsis.⁸ Dentro de las infecciones intraabdominales la perforación del colon es la causa principal de sepsis abdominal.⁹ En el Cuadro 21.2 se puede observar el tipo de flora bacteriana presente dependiendo del tipo de peritonitis.¹⁰

También es importante recordar que existen otros disparadores como:

- Obstrucción intrínseca de una cavidad (colecistitis)*
- Obstrucción extrínseca de un lumen (oclusión intestinal mecánica por bridas posoperatorias o congénitas)*
- Isquemia por oclusión vascular por ateromas o trombos (trombosis mesentérica)*
- Isquemia por torsión con compromiso vascular (quiste de ovario torcido)*
- Perforación de víscera hueca (perforación de úlcera péptica, divertículo perforado de sigmoides, perforación de íleon terminal por Salmonella)*
- Traumatismo cerrado o abierto, con o sin perforación de víscera hueca*
- Traslocación bacteriana*
- Estados mórbidos que llevan al paciente a un compromiso inmunitario*

Cuadro 21.2. Microbiología de la peritonitis

Tipo de peritonitis	Gérmenes cultivados con más frecuencia
Primaria	Bacterias gramnegativas <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> Bacterias grampositivas <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i>
Secundaria	Bacterias gramnegativas <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> Bacterias grampositivas <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> Bacterias anaerobias <i>Bacteroides</i> <i>Peptococci</i> <i>Clostridium</i> Hongos
Terciaria	Bacterias gramnegativas <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i> Bacterias grampositivas <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> Hongos <i>Candida sp.</i>

377

- i. *Presencia de enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, pulmonar o hepática*
- j. *Desnutrición de moderada a severa*

En 70% de los pacientes sépticos los cultivos salen positivos, de los cuales 50 a 70% son infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, con ligero predominio de las gramnegativas; aunque existen estudios que sugieren una frecuencia similar entre ambas.¹¹ El resto de las infecciones corresponden a infecciones polimicrobianas, por hongos y anaerobios;¹² en pacientes cuyos hemocultivos salen negativos el agente causal suele identificarse mediante cultivo o estudio microscópico de material infectado procedente del foco local.

Es importante mencionar que, en la sepsis, los hongos ocupan la cuarta causa de infección después de:

- *Bacilos gramnegativos* (*Enterobacteriaceae* sp., y *Pseudomonas* sp.)
- *Staphylococcus aureus*
- *S. epidermidis*

Esto constituye una llamada de atención, ya que las infecciones por hongos se han incrementado 200% en los últimos 10 años, la especie *Candida* es reportada como principal hongo.¹¹

Fisiopatología

378

La comprensión acerca de la fisiopatogenia de la sepsis sigue evolucionando continuamente. La invasión de microorganismos patógenos desencadena una respuesta biológica que comienza con la activación del sistema inmunitario innato. Los componentes bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS), el ácido lipoteicoico, las fimbrias y otros componentes de la pared bacteriana son reconocidos por los receptores tipo Toll.¹³ Esta unión desencadena la liberación de mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interferones (INF).¹⁴ Además una gran variedad de citocinas, moléculas moduladoras como reactantes de oxígeno y nitrógeno también son producidos como consecuencia de la unión a receptores y eventos de señalización.¹⁵

El TNF- α y la IL-1 β activan a las células del endotelio vascular y atraen a leucocitos polimorfonucleares (PMN) circulantes al sitio de infección. Se sabe que los organismos incapaces de reaccionar o producir el TNF son anormalmente susceptibles de contraer infecciones. La IL-6 aumenta la producción hepática de reactantes de fase aguda, incluida la proteína C reactiva, y también estimula el desplazamiento en favor a la producción de PMN en la médula ósea.

Las quimiocinas son otro grupo de citocinas proinflamatorias que se han investigado como biomarcadores en la sepsis. Dentro de éstas se encuentra la IL-8 que atrae neutrófilos al sitio de infección, como diagnóstico de sepsis y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) como predictor de mortalidad.¹⁶

Otro aspecto importante en la sepsis es la alteración del equilibrio procoagulante-anticoagulante, con un aumento en los factores procoagulantes. Los LPS estimulan a las células endoteliales para

liberar factor tisular y así activar la cascada de coagulación. El fibrinógeno se convierte a fibrina formando trombos microvasculares que contienen a los microorganismos invasores evitando su propagación pero al mismo tiempo causando isquemia distal e hipoxia tisular. También, durante la sepsis hay disminución de los factores anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular), lo que aumenta el daño tisular.¹⁷

Conforme se intensifica la respuesta orgánica a la infección, se torna muy compleja la mezcla de citocinas circulantes con células inflamatorias y otros mediadores. La respuesta normal del sistema inmune hacia la liberación de citocinas se pierde en la sepsis severa, causando disfunción celular de casi todas las células involucradas en la respuesta. Existe sobreproducción y retraso de la apoptosis de PMN prolongando la fase inflamatoria¹⁸ y muerte apoptósica acelerada de linfocitos.¹⁹

En el choque séptico están involucrados diversos mecanismos, los más importantes son las fallas: cardíaca, de la vasculatura periférica (macrovascular) y de la microcirculación.¹⁹ En esta última, la arteriola es el sitio característico en donde ocurre vasodilatación, secundaria principalmente a la acción del óxido nítrico, con respuesta disminuida a vasopresores.²⁰ Aunado a esto, la falla circulatoria también es causada por deficiencias de vasopresina o cortisol, que traen como consecuencia mayor disminución en la respuesta a catecolaminas. La disfunción endotelial conlleva a que las células del endotelio no tengan la habilidad para mantener el tono vascular, causando pérdida de la presión arterial. Además, el daño endotelial causa fuga capilar con depleción de volumen intravascular y formación de edema en los órganos involucrados.¹⁹

Todos los mecanismos mencionados antes y las alteraciones en las vías de señalización conllevan a daño tisular, y si el estado de choque no se revierte, entonces se llega a la disfunción orgánica múltiple (DOM).¹⁸ Se ha reportado que esta última puede ser causada, en parte, por un cambio hacia un fenotipo antiinflamatorio y apoptósico de las principales células inmunitarias, epiteliales y endoteliales,¹⁷ y por otra parte a las consecuencias de la lesión endotelial.

Se puede decir que la respuesta inflamatoria es sumamente compleja y que los intentos para modularla o detenerla aún no son del todo satisfactorios, además de que en una gran cantidad de casos la respuesta inflamatoria será irreversible y condicionará cifras de mortalidad elevadas; por lo tanto, el principal tratamiento para controlar la respuesta inflamatoria consiste en prevenirla o tomarla en sus etapas iniciales; es decir, controlar el disparador del fenó-

meno séptico, donde intervendrá principalmente el juicio clínico, la decisión quirúrgica temprana y la vigilancia posoperatoria estrecha.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los mejores medios para detener al disparador de la sepsis se encuentran en el diagnóstico temprano y en la decisión quirúrgica urgente. Por lo tanto, continúa siendo la habilidad clínica con el juicioso análisis de exámenes de laboratorio y gabinete lo que permita tomar acciones diagnósticas y terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas, para brindar un mejor pronóstico. Se ha demostrado que la identificación y el tratamiento temprano de sepsis mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad asociada.²¹

Para establecer el correcto diagnóstico y las decisiones terapéuticas se deben tomar en cuenta dos grandes capítulos igual de importantes y definitorios. Por un lado, los padecimientos intraabdominales que son la primera causa de sepsis quirúrgica, proporcionan datos clínicos bien conocidos (Cuadro 21.3).

No hay que olvidar que, aunque son manifestaciones habituales, no necesariamente son obligadas, sobre todo en los niños y los ancianos, quienes pueden presentar manifestaciones clínicas confusas.

Por otro lado, en segunda instancia, se debe estar muy pendiente de los datos que indiquen respuesta inflamatoria. Las ma-

380

Cuadro 21.3. *Patologías que llevan a sepsis y sus datos clínicos más característicos.*

Patologías	Signos
Apendicitis	Dolor en sitio de McBurney
Colecistitis	Dolor en sitio de Murphy
Divertículo del sigmoides perforado	Dolor en el hipocondrio izquierdo y rigidez abdominal del cuadrante inferior izquierdo del abdomen
Úlcera perforada	Dolor transfixivo en el epigastrio y abdomen en madera
Pancreatitis grave	Dolor en barra abdominal y distensión abdominal
Oclusión intestinal con compromiso vascular	Dolor intermitente tipo retortijón, distensión abdominal y peristalsis de lucha
Hernia inguinal estrangulada	Protrusión del área inguinal, dolorosa, no reducible y violácea
Absceso hepático amibiano	Hepatomegalia dolorosa, ictericia y fiebre

nifestaciones clínicas suelen diferir de un paciente a otro, ya que en algunos se puede presentar una temperatura normal o estar hipotérmicos o hipotérmicos; la ausencia de fiebre es muy frecuente en los recién nacidos, en los ancianos y en los pacientes alcohólicos o con uremia. En el Cuadro 21.4 se incluyen los síntomas y signos de la respuesta inflamatoria por sepsis.²¹

La hiperventilación, la confusión, la desorientación y otras manifestaciones de encefalopatía pueden aparecer de manera temprana

Cuadro 21.4 . Criterios diagnósticos de sepsis.

Síntomas generales y exámenes básicos	Exámenes que confirman la respuesta inflamatoria	Variables hemodinámicas	Variables de disfunción orgánica	Signos y laboratorio de perfusión tisular deficiente
Fiebre > 38.3 °C	Leucocitosis > 12 000 mm ³	Hipotensión arterial por:	Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	Aumento de lactato > 1 mmol/L
Hipotermia < 36 °C	Leucopenia < 4 000 mm ³	Presión sistólica < 90 mm Hg	Oliguria aguda < 0.5 mL/kg/h por 2 h a pesar de reanimación	Llenado capilar retrasado
Frecuencia cardíaca > 90 por min	Cuenta leucocitos normal pero con > 10% de formas inmaduras	Presión arterial media < 70 mm Hg	Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL	
Taquipnea	Proteína C reactiva sérica elevada > 2 D.E.* sobre valor normal	Disminución de presión sistólica > 40 mm Hg de la basal	Anormalidades de coagulación INR > 1.5 o TTP > 60 s	
Alteración del estado mental	Procalcitonina sérica elevada > 2 D.E. sobre valor normal	Saturación venosa de oxígeno < 70%	Íleo	
Edema importante o balance de líquidos positivo > 20 mL/kg en 24 h		Gasto cardíaco > 3.5 L/min	Trombocitopenia < 100 000 mm ³	
Hiperglucemia > 140 mg/dL en ausencia de diabetes			Hiperbilirrubinemia BT > 4 mg/dL	

*D.E., desviación estándar

en la respuesta séptica. La hipotensión y la coagulación vascular diseminada predisponen a la aparición de acrocianosis y necrosis periférica de tejidos periféricos; cuando el agente se disemina en la piel por vía hematógena pueden aparecer celulitis y lesiones hemorrágicas. La náusea, el vómito, la diarrea, el íleo, las úlceras, la hemorragia digestiva alta o baja, las bilirrubinas elevadas y las alteraciones hepatocelulares pueden constituir manifestaciones gastrointestinales.

Muchos órganos no pueden ser capaces de extraer oxígeno de la sangre y se inicia un metabolismo anaerobio con la consecuente producción de lactato, lo cual propicia acidosis metabólica. El lactato es el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, además de que un valor mayor a 2.5 mmol/L es un predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad.²²

Otros exámenes que orientan sobre la respuesta inflamatoria del paciente son la proteína C reactiva y las proteínas de fase aguda, como α 1-antiquimiotripsina, complemento C3, fibrinógeno, ceruloplasmina, albúmina y transferrina.²³ La procalcitonina (PCT) ha surgido como: a) marcador importante para establecer la probabilidad de muerte en pacientes sépticos críticos; b) medición de la efectividad del tratamiento antibiótico empírico en sepsis,²⁴ y lo más importante, c) para determinar la duración y posible reducción en el tiempo de duración de la antibioticoterapia.²⁵

Se ha demostrado que la PCT posee una sensibilidad de 85% y especificidad de 83% para el diagnóstico de sepsis bacteriana en comparación con la proteína C reactiva (S: 78%, E: 60%).²²

En la tercera edición de la Norma Internacional para el Manejo de la Sepsis Grave y Choque séptico 2012 de la campaña SSC, se recomienda obtener cultivos adecuados y realizar estudios de imagen tempranamente para confirmar el potencial origen de infección.²¹ En el Cuadro 21.5 se enlistan algunos exámenes de gabinete que pueden ser de apoyo para el diagnóstico de sepsis.

En la actualidad se puede contar con tomografías con imágenes tridimensionales o estudios de resonancia magnética que hacen más preciso el diagnóstico. Las endoscopias del tubo digestivo alto, medio y bajo también pueden ayudar a tomar decisiones tempranas que benefician la evolución del paciente.

El lavado abdominal diagnóstico tiene valor cuando la presencia de bacterias es abundante, leucocitos en cantidades mayores de 500/mm³, cuenta eritrocitaria mayor de 100 000/mm³ o la concentración de proteínas de más de 1 g/dL en la cavidad, es altamente

Cuadro 21.5. Los exámenes de gabinete y su utilidad.

Tipo de examen	Utilidad
Radiografías simples de abdomen	Demuestran el gas libre en la cavidad abdominal por perforación de víscera hueca, burbujas de gas extraluminal por sepsis por anaerobios, además de imágenes con elevación de hemidiafragmas y desplazamiento de órganos sólidos o huecos
Radiografías con medios de contraste	Identifica áreas con fístulas, estenosis u obstrucción
Ultrasonido	Informa sobre las colecciones en espacios subfrénicos o en la pelvis, o lesiones sobre vísceras macizas o huecas: hígado, vesícula, vía biliar, páncreas y bazo
Tomografía computada simple y contrastada	Tiene mayor sensibilidad y especificidad para detectar procesos inflamatorios, tumorales, abscesos o colecciones diversas

383

sugestiva de exudado inflamatorio o pus, y es indicativo de cirugía. Este estudio ha demostrado ser costo-efectivo y previene la laparotomía innecesaria hasta en 60%.²⁶

La laparoscopia es uno de los procedimientos implementados en los últimos años en la cirugía, es de utilidad para el diagnóstico y para practicar maniobras terapéuticas; en el caso de la sepsis, permite detectar distintas lesiones que pueden estar produciendo el foco infeccioso, algunas de las cuales no se observan con otros métodos diagnósticos, como el ultrasonido, la tomografía o la resonancia magnética nuclear. En pacientes graves y hemodinámicamente inestables y en aquellos que no pueden ser trasladados para realizar estudios de imagen, se puede realizar la laparoscopia diagnóstica en la cama del paciente, aun en la UCI, cuando existe la sospecha y no confirmación de una patología intraabdominal.²⁷ Es un procedimiento mínimamente invasivo, seguro y preciso para el diagnóstico de patologías intraabdominales, evita las laparotomías negativas (no terapéuticas) y acorta el tiempo quirúrgico y de hospitalización.²⁸

Para prevenir repercusión negativa en los parámetros hemodinámicos y en la mecánica ventilatoria, el neumoperitoneo debe mantenerse de 8 a 10 mm Hg. También es importante señalar que el procedimiento laparoscópico reduce significativamente los factores de riesgo sobre infección de la herida quirúrgica, lo cual es muy importante prevenir en los pacientes sépticos.²⁹

Tratamiento

Los pacientes con sospecha de sepsis e inicios de manifestación de datos de respuesta inflamatoria deben ser manejados en la UCI.

Iniciar la reanimación temprana guiada por objetivos en las primeras 6 h a partir del reconocimiento de la sepsis es la piedra angular del tratamiento (véase el Capítulo 19).²¹ El protocolo debe iniciarse tan pronto se encuentre hipoperfusión y no debe retrasarse, independiente del ingreso a la UCI. Las metas de la reanimación inicial son:

- a) *Presión venosa central 8 a 12 mm Hg*
- b) *Presión arterial media \geq 65 mm Hg*
- c) *Gasto urinario \geq 0.5 mL/kg/h*
- d) *Saturación de oxígeno en la vena cava superior ($ScvO_2$) 70% o saturación de oxígeno venosa mixta 65%*

384

La antibioticoterapia intravenosa debe iniciarse dentro de la primera hora, posterior a la toma de cultivos.²¹ Se ha encontrado que el retraso en su administración (> 1 hora) se asocia con el aumento en la mortalidad de pacientes con sepsis severa o choque séptico.³⁰

La elección inicial de los antibióticos debe basarse en el conocimiento de los microorganismos patógenos más probables según su localización, tomando en cuenta la exposición previa del paciente a antibióticos, alergias o intolerancia a medicamentos, comorbilidades, diagnóstico clínico y susceptibilidad conocida de los patógenos en la comunidad.³¹ Se puede afirmar que en toda infección intraabdominal, la flora es múltiple,³² pudiendo utilizarse monoterapia o terapia combinada, dependiendo del estado clínico del paciente y la resistencia de los microorganismos (Cuadro 21.6).

Los pacientes de bajo riesgo por lo general presentan una infección adquirida en la comunidad (la mayoría de los casos de peritonitis secundaria) y tienen pocas comorbilidades preexistentes; mientras que los de alto riesgo (en quienes es más probable que fracase el tratamiento), se asocian con infecciones producidas por patógenos resistentes. Los factores que aumentan el riesgo son: desnutrición, puntaje alto (> 15) en la clasificación APACHE II,³³ edad avanzada, comorbilidades o algún grado de disfunción orgánica e inmunodepresión.³⁴

El uso de antimicóticos puede considerarse en pacientes de alto riesgo, con base en el probable diagnóstico,³⁴ en pacientes que ya se han utilizado antibióticos de amplio espectro por largo tiempo, con estancia prolongada en UCI, en quienes se administra nutrición pa-

Cuadro 21.6. Antibióticos recomendados en infección intraabdominal.

Tipo de infección	Monoterapia	Terapia combinada
Bajo riesgo Peritonitis secundaria adquirida en la comunidad	Ampicilina/Sulbactam Ticarcilina/Clavulanato Ertapenem Cefotetan Cefoxitina	Cefazolina o cefuroxima con clindamicina o metronidazol Ciprofloxacino, levofloxacino o gatifloxacino con clindamicina o metronidazol
Alto riesgo Peritonitis secundaria asociada con problemas de salud Peritonitis terciaria	Imipenem Meropenem Piperacilina/tazobactam	Aminoglucósido, aztreonam, ciprofloxacino o cefalosporina de 3 ^a o 4 ^a generación con clindamicina o metronidazol

renteral total, con presencia de accesos vasculares, mucositis, perforación intestinal o fiebre persistente en pacientes neutropénicos.³¹ Fluconazol es el antimicótico de elección.³⁵

Diariamente se debe reevaluar el tratamiento antimicrobiano, tomando en cuenta los resultados de los cultivos, se continúa con el antibiótico elegido inicialmente o se cambia en caso de presentar resistencias. Al utilizar terapia combinada de forma empírica en pacientes con sepsis severa, se recomienda no administrarla por más de 3 a 5 días y después administrar únicamente el fármaco adecuado para el patógeno causal en cuanto éste se conozca, hasta completar 7 a 10 días (duración recomendada del tratamiento antibiótico).

La antibioticoterapia sólo debe prolongarse en pacientes con poca respuesta, focos de infección que no pueden drenarse, bacteriemia por *S. aureus*, algunas infecciones virales o fúngicas y deficiencias inmunológicas, incluida neutropenia. La disminución en los niveles de PCT y otros biomarcadores similares son de ayuda para retirar paulatinamente el tratamiento antibiótico y para interrumpir la terapia empírica en pacientes sépticos sin evidencia subsecuente de infección.²¹

Iniciar el apoyo nutricional enteral o endovenoso es indispensable, ya que forma parte del tratamiento integral del paciente séptico, cuyo estado incluye hipermetabolismo, catabolismo e impedimento del uso de la vía oral.²³

Tratamiento quirúrgico

La infección de origen abdominal es uno de los mayores retos en cirugía, no existe un consenso general y aún no está estandarizado cuándo y cómo tratar un abdomen séptico.³⁶ El control del origen

de la infección es la base del tratamiento y el factor más importante para reducir la mortalidad en los pacientes con sepsis.

Dentro del tratamiento se encuentran los siguientes principios básicos:

- *Resección del foco infeccioso en su totalidad, si es posible, o de forma segmentada*
- *Exclusión del material infeccioso*
 - Drenaje percutáneo de abscesos. Método de elección cuando son localizados y en pacientes que no son candidatos a cirugía
 - Drenaje abierto
 - Actualmente se prefiere colocar drenajes cerrados
- *Cierre del sitio de salida del material contaminante*
- *Debridación de tejidos desvitalizados o infectados*
 - Resección en caso de isquemia o necrosis
- *Derivaciones, desfuncionalizaciones, ostomías, fistulas controladas y lavado continuo de cavidad abdominal*
- *Retiro de cuerpos extraños*
 - Sondas urinarias y catéteres vasculares pueden ser fuentes de infección que deben reemplazarse³⁷
 - Prótesis ortopédicas y valvulares cardíacas deben considerarse como causa probable de sepsis
- *Descompresión abdominal para evitar síndrome compartimental intraabdominal*
 - *Es importante mencionar que se pueden presentar casos que indirectamente pueden provocar sepsis por traslocación bacteriana, como en el caso del síndrome compartimental abdominal, donde con base en la presión intraabdominal se evalúa si el tratamiento es conservador en la terapia intensiva (< 15 mm Hg) o si es necesaria una laparotomía (< 35 mm Hg).³⁸*

El principal desafío es la persistencia de peritonitis y la formación de abscesos después de la cirugía. En 10 a 15% de los pacientes tratados quirúrgicamente debido a infección intraabdominal, necesitarán reexploración por presencia de infección residual o recurrente. La puntuación obtenida en la escala APACHE II después de la cirugía se relaciona con el riesgo de infección persistente y necesidad de reintervención.³⁹ Es importante la detección temprana de complicaciones o persistencia de la sepsis, ya que el retraso en el tratamiento quirúrgico se asocia con una mayor tasa de mortalidad.

Dentro de las estrategias quirúrgicas se encuentran:

- *Reintervención programada. En un intervalo menor de 36 a 48 h, disminuye dificultades quirúrgicas al existir menos adherencias intestinales*

- *Reintervención electiva.* Se requiere en pacientes que presentan deterioro después de la primera cirugía
- *Laparotomía de control de daño.* Su objetivo es controlar la contaminación y/o hemorragia, drenar abscesos intraabdominales, o realizar resecciones antes de que el paciente presente fatiga fisiológica. Consta de un periodo de reanimación para reestablecer la perfusión adecuada; reintervenciones posteriores para la reparación definitiva de las lesiones, por lo que se debe considerar el cierre abdominal temporal; y finalmente el cierre definitivo de la pared abdominal. Se realiza en pacientes con temperatura menor de 35 °C, pH < 7.20, déficit de base mayor de 8 y evidencia clínica o mediante laboratorio de coagulopatía. También está indicada en quienes requieren reanimación masiva, presentan control inadecuado del origen, inestabilidad hemodinámica, para prevención del síndrome compartimental abdominal y en el desarrollo de DOM⁴⁰
- *Revisión de la cavidad (second look).* Entre las 24 y 48 h, sirve para valorar anastomosis, evacuar colecciones, valorar viabilidad de pared intestinal o de otros órganos³⁹
- *Reparación abdominal organizada por etapas (cirugía STAR).* Se realizan laparotomías cada 24 o 48 h y al final se cierra la pared abdominal, evitando el aumento de presión abdominal. Se puede considerar una misma operación realizada en varios pasos. El abdomen sólo se cierra cuando se observa sano, limpio, sin edema y es posible suturar la aponeurosis abdominal sin tensión. Indicada en peritonitis generalizada supurativa, pancreatitis necrótico-hemorrágica, compromiso vascular intestinal, paciente en condiciones críticas, presión intraabdominal > 20 cm H₂O, entre otras

La cirugía de la sepsis abdominal en la que se usan técnicas para evitar el síndrome compartimental abdominal es la más adecuada para el manejo de las infecciones intraabdominales graves.³² En pacientes con sepsis intraabdominal, se prefieren las ostomías a las anastomosis primarias, sobre todo cuando se prevé un periodo prolongado de manejo con abdomen abierto, en este caso, las ostomías deben colocarse lateralmente, para proporcionar mayor movilidad a la pared abdominal durante el cierre.

El tratamiento de las condiciones más comunes que causan abdomen agudo, como apendicitis, perforación y patologías de origen ginecológico, puede realizarse quirúrgicamente por vía laparoscópica, después de haber realizado una laparoscopia diagnóstica, cuando se cuenta con el equipo necesario y la experiencia adecuada; de no ser posible se realizará laparotomía abierta.

Finalmente, se puede concluir que para controlar el disparador de la sepsis se debe tener presente, antes que nada, la grave respuesta inflamatoria que produce una patología infecciosa; siempre hay que tener en cuenta dicha complicación, con el fin de establecer su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, para lo cual se deben cuidar los siguientes cinco pasos:

1. *Diagnóstico temprano y correcto*
 - Historia clínica completa
 - Exámenes de laboratorio y gabinete suficientes
2. *Decisión quirúrgica a tiempo*
 - Conocer la fisiopatología de los procesos patológicos sépticos
 - Definir la necesidad de una cirugía y el momento adecuado para hacerla
3. *Tratamiento médico suficiente*
 - Estabilización del paciente, sobre todo desde el punto de vista hemodinámico, renal y ventilatorio
 - Iniciar la antibioticoterapia adecuada y en forma temprana
4. *Tratamiento quirúrgico adecuado*
 - Realizar un análisis del control de daños
 - Realizar, en la medida de lo posible, una cirugía anatómica y fisiológica, con el menor trauma y la menor mutilación
 - Retirar el foco infeccioso
 - Drenar el absceso establecido
 - Retirar los *dehritus* existentes
 - Evitar al máximo los cuerpos extraños
 - Hacer una adecuada hemostasia
 - Hacer las suturas convenientes
 - Realizar ostomías cuando así se requiera
 - Abdomen abierto por síndrome compartimental
 - Herida abierta en su caso y esperar el cierre por tercera intención
 - Empaquetamiento de la cavidad abdominal si procede
 - Sistema VAC de presión negativa si está indicado
5. *Estrecha vigilancia posoperatoria*
 - Conocer y adelantarse a las complicaciones posoperatorias
 - Trabajo en equipo
 - Vigilancia en unidades de terapia intensiva
 - Trabajar por metas establecidas
 - Vigilar la rehabilitación del paciente

Referencias

1. Levy M, Fink M, Marshal J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
2. Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):29-39.
3. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
4. Martin GS: Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):701-6.
5. Lever A, Mackenzie I: Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ.* 2007;335:879-83.
6. Moore LJ, Moore FA. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am.* 2012;92(6):1425-43.
7. Roy J, Gatt M. Causes of surgical sepsis including bacterial translocation. *Surgery (Oxford).* 2012;30(12):645-50.
8. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, Todd SR, Sucher JF, Valdivia A, et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma.* 2011;70(3):672-80.
9. Moore LJ, Turner KL, Todd SR, Todd SR, McKinley B, Moore FA. Computerized clinical decision support improves mortality in intra abdominal surgical sepsis. *Am J Surg.* 2010;200(6):839-43.
10. Singh S, Khardori NM: Intra-abdominal and pelvic emergencies. *Med Clin North Am.* 2012 Nov;96(6):1171-91.
11. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9.
12. Park DW, Chun BC, Kim JM, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1308-14.
13. Sessler CN, Perry JC, Varney KL: Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:354-63.
14. Gao H, Evans TW, Finney SJ: Bench-to-beside review: sepsis, severe sepsis and septic shock - does the nature of the infecting organism matter? *Crit Care.* 2008;12(3):213.
15. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: something old, something new, and a systems view. *J Crit Care.* 2012;27(3):314.e1-11.
16. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36.
17. Russel JA: Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699-713.

18. Dickson S. Sepsis and multiple organ failure. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2009;10(4):165–8.
19. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):677–702, vii.
20. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):721–31, viii.
21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
22. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Mar 8.
23. Tapia J, Trueba P, Fajardo A. El valor predictivo de la albúmina en el paciente quirúrgico con cáncer del aparato digestivo. *Cir Gen*. 2001;23:290–5.
24. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013 May;28(3):285–91.
25. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 2013;13:158.
26. Crandall, Marie; West, Michael A. Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):333–9.
27. Peris A, Matano S, Manca G, Zagli G, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. Bedside diagnostic laparoscopy to diagnose intraabdominal pathology in the intensive care unit. *Crit Care*. 2009;13(1):R25.
28. Ceribelli C, Adami EA, Mattia S, Benini B. Bedside diagnostic laparoscopy for critically ill patients: a retrospective study of 62 patients. *Surg Endosc*. 2012 Dec;26(12):3612–5.
29. Jaramillo EJ, Treviño JM Berghoff KR, Franklin ME Jr. Bedside diagnostic laparoscopy in the intensive care unit: a 13-year experience. *JLS*. 2006;10(2):155–9.
30. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Masson R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38:1045–53.
31. Grossi P, Gasperina DD. Antimicrobial treatment of sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7:S87–91.
32. Aceff-González A, Rodríguez-Wong U. Tratamiento quirúrgico de la sepsis abdominal. Estudio comparativo entre cierre de pared abdominal contra cirugía con cierre abdominal por etapas (cirugía STAR: stage abdominal repair). *Rev Mex de Cirugía del Aparato Digestivo*. 2012;1(1):26–32.
33. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intraabdominal infections. *Cleve Clin J Med*. 2007;74:S29–37.

34. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2010;5(9):1-20.
35. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
36. Uggeri FR, Perego E, Franciosi C, Uggeri FA. Surgical approach to the intraabdominal infections. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70:175-9.
37. Tapia J, Espinoza P, Tapia L, Murguía R, García G, Cornejo G. Sepsis relacionada con catéteres de nutrición parenteral total. *Rev Med IMSS.* 1999;37:177-80.
38. Tapia J, Rey A, Sánchez I, Ostos L, Butron L, et al. Efectos hemodinámicos y renales del aumento de la presión intraabdominal. *Cir Gen.* 1992;1:17-21.
39. Van Ruler O, Lamme B, De Vos R, Obertop H, Reitsma JB, Boermeester MA. Decision making for relaparotomy in secondary peritonitis. *Dig Surg.* 2008; 25(5):339-46.
40. Paul JS, Ridolfi TJ. A case study in intra-abdominal sepsis. *Surg Clin N Am.* 2012;92:1661-77.

MANEJO ANESTÉSICO EN PACIENTES CON SEPSIS

22

Jaime Rivera Flores
Isabel Acevedo Medina
Gloria Adriana Ramírez Rodríguez

393

Introducción

En capítulos anteriores de esta obra, en relación con la sepsis y sus comorbilidades y consecuencias, se describen en detalle la epidemiología, la etiopatogenia, la fisiopatología, su abordaje y diversas pautas de antibioticoterapia (Capítulos 2, 3, 6, 18), entre otros múltiples temas, así como varias recomendaciones entre las que destacan las consensuadas por connotados investigadores especialistas (véase el Capítulo 19), las cuales, basadas en la evidencia, se plasmaron en un documento que se actualiza de forma continua denominado *Surviving Sepsis Campaign* (SSC).¹⁻¹¹ Por consiguiente, este capítulo se aboca específicamente a la exposición del tema que le corresponde.

Manejo anestésico

El manejo anestésico en el paciente séptico conlleva una reanimación vigorosa del paciente. Aunque el manejo quirúrgico pueda ser una urgencia, debe considerarse en primera instancia la reanimación para mejorar sus condiciones en un lapso no mayor a 1 a 2 horas.

Valoración preoperatoria

El estudio preoperatorio incluye la historia clínica completa, con evaluaciones especiales como: APACHE, NYHA, ASA, VAD, entre otras, así como exámenes de laboratorio: biometría hemática (anemia, leuco-

citosis o leucopenia, desequilibrio hidroelectrolítico), química sanguínea (hiperglucemia, incremento de los valores de BUN y creatinina), examen general de orina (aumento de la densidad y disminución del volumen), gases arteriales (acidosis metabólica), coagulación (tiempos de protrombina y tromboplastina e INR, los cuales pueden estar alargados) y otros estudios específicos o marcadores de sepsis. El interrogatorio y la exploración física deberán basarse en la sintomatología y datos clínicos de los diversos aparatos y sistemas involucrados.

Cardiovascular. Alteraciones hemodinámicas: hipotensión, inadecuada perfusión tisular (confusión, obnubilación, oliguria), hipovolemia relativa (pérdida de líquidos al espacio intravascular aunada a un incremento de este espacio), alteraciones del tono vascular sistémico y pulmonar, mala distribución del flujo sanguíneo regional, disfunción miocárdica (biventricular con incremento en la distensibilidad, dilatación ventricular y alteración del volumen contenido). Se presenta un estado de choque distributivo con un gasto cardiaco elevado, taquicardia y baja resistencia vascular sistémica. El metabolismo miocárdico de oxígeno y la perfusión coronaria están generalmente normales en el choque séptico. Los depresores miocárdicos son mediados por TNF, IL-1 y NO.¹²

Sistema nervioso central. La fiebre es causada por las citocinas (TNF e IL-1), la hipotermia no está bien esclarecida. Existe un nivel alterado de la conciencia (confusión, *delirium*, coma). Encefalopatía séptica en 70% de los pacientes sépticos. Alteraciones neuromusculares (polineuropatía del enfermo crítico, neuropatía motora y varias formas de miopatías).¹³

Respiratorio. Alto riesgo de progresión a lesión pulmonar aguda (LPA) o al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA o ARDS) con incidencia de hasta 40%. Lesión pulmonar aguda, infiltrado bilateral (tele de tórax), presión en cuña de la arteria pulmonar en 18 mm Hg (o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda) y PaO₂/FIO₂ con frecuencia de 200 (300 de LPA). El SDRA se presenta con daño alveolar difuso e incremento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar, edema pulmonar, depleción de surfactante, atelectasias y disturbios del recambio de gases. Progresión a alveolitis fibrosante con hipoxemia persistente, incremento del espacio muerto e hipertensión pulmonar significativa.¹³

Hematológico. Cambios en leucocitos (neutrofilia y neutropenia), plaquetas (trombocitopenia, principalmente cuando existe CID o daño inmunológico, inhibición de la producción por interac-

ción con bacterias o endotoxinas) y mecanismos de la coagulación (activación de sistemas de coagulación y fibrinólisis) por la acción del TNF que estimula las vías extrínsecas de la coagulación. La CID se presenta en alrededor de 70% de los pacientes sépticos y en 20% de los que tienen bacteriemia con gramnegativos.¹³

Endocrino. Uno de los sistemas involucrados es el hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; con insuficiencia adrenal. Los niveles de glucocorticoides son inadecuados para las demandas del paciente crítico. Niveles bajos de cortisol (< 9 µg/dL) indican insuficiencia suprarrenal. A nivel de tiroides, se produce el síndrome del enfermo eutiroideo. Las concentraciones de T3 están casi siempre bajas y la inversa a T3 está alta. La hormona estimulante de la tiroides se encuentra alta y la tiroxina (T4) permanece en niveles normales o poco disminuida. Raros datos de hipotiroidismo.¹³

Renal. Insuficiencia renal, complicación que requiere manejo especial del volumen de líquidos, antibióticos y dosis de fármacos empleados. La fisiopatología es multifactorial: hipotensión, isquemia, endotoxinas, citocinas, lesión oxidante, vasoconstricción y antibióticos nefrotóxicos. El flujo sanguíneo renal se encuentra disminuido en dos terceras partes, en algunos casos (1/3) está aumentado.¹⁴

Gastrointestinal. La hipomotilidad intestinal se observa comúnmente y va de una atonía gástrica hasta un íleo adinámico generalizado. Existe disfunción hepática, que desencadena elevación de las transaminasas e ictericia colestásica. La hipoperfusión esplácnica contribuye a isquemia visceral desencadenando pancreatitis, colecistitis, úlcera por estrés, alteración de la barrera de la mucosa intestinal, incrementando su permeabilidad y la traslocación bacteriana que genera el síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM).¹³

Estudios de gabinete. La telerradiografía de tórax, placa simple de abdomen, ultrasonografía, tomografía, resonancia magnética (estos tres últimos para determinar la presencia de pus y/o el órgano involucrado); electrocardiograma para determinar si existe alguna falla a nivel eléctrico del corazón.

La identificación temprana de marcadores puede reducir la morbilidad y mortalidad posoperatorias. Entre las herramientas que se pueden emplear para determinar estas complicaciones están: el índice de comorbilidad de Charlson, el estado físico de la ASA y el sistema logístico de disfunción de órganos (LOD). Los dos primeros son determinados preoperatoriamente, el LOD lo identifica en el posoperatorio.¹⁵

Monitoreo

El monitoreo será invasivo y no invasivo, dependiendo del estado del paciente. Los trastornos hemodinámicos de la sepsis, aunados a los causados por la cirugía, hacen necesario un monitoreo invasivo, lo cual implica un cierto grado de agresión.

Cardiovascular. Cardioscopio de forma continua, pulsoximetría, PAM, presión venosa central, presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), índice del volumen final diastólico de ventrículo derecho (RVEDVI), ecocardiografía transesofágica, técnicas de termodilución pulmonar, saturación venosa central de hemoglobina (ScvO₂).

Respiratorio. Pulsoximetría, capnografía, gases arteriales.

Neurológico. Entropía o índice biespectral.

Metabólico y electrolítico. Gases arteriales, medición del ácido láctico, gradiente (v-a) de CO₂, temperatura, electrolitos séricos, tonometría gástrica.

Renal. Diuresis, valores de creatinina en sangre.

Coagulación. Tromboelastografía, tiempos de coagulación e INR.

Neuromuscular. Neuroestimulador (tren de 4/TOF), para valorar la profundidad del bloqueo.

La tendencia de la concentración de lactato es un buen indicador. La SvO₂ mixta es un indicador del balance entre el transporte y el consumo de oxígeno; su valor depende del gasto cardiaco, el consumo de oxígeno, la concentración de hemoglobina, y la saturación de oxígeno arterial. El valor normal en pacientes críticos es de 70%, pero en la sepsis puede estar elevada debido a una mala distribución del flujo sanguíneo.

Dentro de los métodos más sencillos para valorar la perfusión esplácnica está la tonometría gástrica, en especial la medición de la pCO₂ de la mucosa gástrica, que se considera más fiable que el pH intramucoso.¹⁶⁻¹⁸

Técnica anestésica

Una pronta y adecuada antibioticoterapia acompañada por cirugía para remover el foco infeccioso está indicado si es factible. En la presencia de sepsis severa y choque séptico, el tratamiento de soporte es mandatorio.

La reanimación preoperatoria, la optimización de la perfusión de órganos, está basada en el uso juicioso de líquidos, vasopresores e inotrópicos

El manejo intraoperatorio requiere de una inducción y mantenimiento cuidadosos de la anestesia, optimización del volumen intravascular, evitar lesión pulmonar durante la ventilación mecánica y contando con el monitoreo de gases arteriales, concentración de lactato, índices renal y hematológico y niveles de electrolitos séricos.

Anestesia general

Los pacientes con síndrome de sepsis o choque séptico requieren habitualmente anestesia general para los procedimientos quirúrgicos.

El manejo de la ventilación mecánica en el quirófano incluye aumento de la FiO_2 y de la PEEP.¹⁹

En personas sanas, las citocinas pro y antiinflamatorias están en equilibrio, se ha determinado que la cirugía mayor y los fármacos administrados en la anestesia y la sedación comprometen las funciones inmunes predisponiendo a los pacientes a infecciones posoperatorias, complicaciones sépticas y disfunción respiratoria. Es dada por una exagerada respuesta inmune proinflamatoria y supresión de células mediadoras de inmunidad que pueden afectar el curso del periodo posoperatorio, como son en la actividad de las células naturales asesinas (NK) observada posterior al uso de anestésicos volátiles (halogenados) y opioides (morfina a grandes dosis y fentanilo).

La adición de agentes anestésicos capaces de atenuar las alteraciones de la función inmune en el perioperatorio pueden ejercer un efecto favorable en pacientes sépticos.²⁰

Se ha reportado la disminución de leucocitos y linfocitos en ratones con administración repetida de sevoflurano.

En otros estudios se ha mostrado una disminución de NK circulantes asociadas con incremento de células B, linfocitos CD8-T, interferón gamma (IFN- γ), IFN- α , TNF- α , e interleucina soluble (IL-2) receptor.

Hay amplificación significativa en la respuesta proinflamatoria que predispone potencialmente al huésped a consecuencias indeseables: hipotensión, choque y falla multiorgánica. Se considera que la nocicepción y las citocinas proinflamatorias tienen un rol mutuo sobrerregulatorio, donde la hiperproducción de citocinas proinflamatorias exacerba el dolor y viceversa. El efectivo manejo del dolor puede afectar la respuesta inmune en el posoperatorio.

La ventilación mecánica, el incremento de la presión intratorácica y las resistencias vasculares pulmonares incrementan la cantidad de neutrófilos independiente de los fármacos o técnica anestésica empleada, reduciendo el aclaramiento de bacterias a nivel abdominal. La inhibición de la función de los monocitos es dosisdependiente; el propofol reduce en menor proporción al isoflurano la actividad microbicida de los macrófagos alveolares.²⁰

La mayoría de los fármacos anestésicos son depresores del aparato circulatorio. El enfermo en choque séptico llega al quirófano en malas condiciones generales, puede estar sedado, intubado y con soporte inotrópico, por lo que los vasopresores enmascaran la depresión circulatoria de los anestésicos y pueden producir interacciones.

En los pacientes sépticos sin choque la inducción anestésica puede precipitar una hipotensión severa al interferir con los mecanismos endógenos de mantenimiento de la tensión arterial y el gasto cardíaco.

La elección de los agentes debe basarse en variables individuales del paciente, como son labilidad hemodinámica, disfunción de órganos (disfunción hepática y/o renal) y exclusión o incitación de anomalías metabólicas; por lo tanto, puede darse una anestesia general balanceada, una endovenosa total y en algunos seleccionados una anestesia regional neuroaxial.

Fármacos anestésicos

Inductores

Ketamina. Derivado de la fenciclidina que produce anestesia disociativa. Es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato.

Anestésico de elección en pacientes con choque séptico, por sus efectos de:

- 1) *Estimulación cardiovascular en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca manteniendo la resistencia vascular sistémica. La asociación con inotrópicos y vasopresores puede desencadenar un mayor incremento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, isquemia miocárdica por incremento del consumo de oxígeno o precipitación de arritmias (evita una disminución súbita de la poscarga y relativamente mantiene la actividad del sistema nervioso simpático). El efecto es a los 2 min de la administración y perdura por 15 a 20 min²¹*
- 2) *Propiedades antiinflamatorias (supresión de la producción excesiva de citocinas proinflamatorias y atenuación de la activación de*

neutrófilos). La inmunosupresión posoperatoria por anestésicos puede comprometer la resistencia a infección y metástasis tumorales. Ketamina, tiopental, halotano reducen significativamente la actividad de células NK e incrementan la retención tumoral y metástasis; el propofol no lo hace²²⁻²⁴

A dosis subanestésicas reduce las concentraciones de IL-6 posterior a la cirugía, disminuye la mortalidad y la producción de TNF en animales sépticos. Los efectos antiinflamatorios protectores de la ketamina en sepsis son mediados por la liberación de la acción de adenosina durante el receptor A_{2A} y por la inhibición de la activación de NFκβ. A altas concentraciones ejerce efectos citostáticos no específicos, inhibición de la proliferación celular y bloqueo de la producción de citocinas.²⁵

Tiene efectos hepatoprotectores contra lipopolisacáridos (LPS) inducidos por lesión hepática que parecen ser mediados por la modulación diferencial del estrés oxidativo de las proteínas. En el estómago disminuye la lesión gástrica causada por LPS y aumenta la expresión de HO-1.^{26,27}

Es metabolizada en hígado por vía oxidativa a metabolitos inactivos. La vida media (t_{1/2}) es de 2 a 3 h, que puede prolongarse en insuficiencia hepática. Tiene efecto inotrópico negativo compensado por la estimulación simpática, incrementa el flujo sanguíneo coronario con aumento de la demanda de oxígeno miocárdico. Otros efectos son: disociación, sialorrea, broncodilatación, náusea, incrementa el tono musculoesquelético (mejora con benzodiazepinas), aumenta las presiones intraocular e intracraneana, nistagmo. En hipertiroideos, produce hipertensión y taquicardia supraventricular. La dosis habitual es 0.5 a 0.7 mg/kg para analgesia; 1 a 2 mg/kg IV como inductor y 0.7 a 3 mg/kg/h para su infusión continua.²⁵

Propofol. Agente anestésico intravenoso perteneciente a la familia de los alquilfenoles. La solución lipídica favorece la contaminación y el sobrecrecimiento bacteriano del fármaco; se han comercializado diferentes preparaciones que contienen productos antibacterianos como el EDTA o los bisulfitos. La t_{1/2} posterior a una dosis única varía entre 30 y 60 min; la t_{1/2} de eliminación se alarga en infusiones prolongadas. La insuficiencia renal o hepática no afectan su perfil farmacocinético. Se une en 98% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado por vía conjugada a metabolitos inactivos. Eliminación renal. Produce depresión cardiovascular por sus efectos vasodilatadores y depresores de la contractilidad cardíaca

y efecto cronotrope negativo; siendo más manifiestos en hipovolémicos y/o hemodinámicamente inestables por vasodilatación o depresión miocárdica, más severos que con tiopental.

En ratas endotoxémicas se redujo la producción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-10), disminuyendo la mortalidad de éstas. Se ha sugerido que puede inhibir selectivamente la iNOS y, por tanto, tener una particular utilidad en pacientes sépticos. Los bacteriostáticos añadidos al propofol también pueden influir. En un estudio comparativo en pacientes posquirúrgicos que recibieron propofol o midazolam por 48 h, se observó una elevación de las citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1b, IL-6) en los pacientes que habían recibido propofol y un descenso en los que habían recibido midazolam. La producción de IL-8 se redujo en ambos grupos y la de IFN- γ aumentó en los que recibieron propofol. Esto sugiere que puede inhibir la respuesta inflamatoria y previene el desarrollo de acidosis metabólica durante endotoxemia. Reduce la quimiotaxis de los neutrófilos pero no su actividad fagocítica ni microbicida en comparación con el tiopental.

No tiene efecto depresor como el tiopental y el etomidato sobre la proliferación de las células T, aunque sí en las células B en pacientes críticos. Con respecto a otros agentes endovenosos e inhalatorios, produce aumento de la población de linfocitos B y T.

Menor elevación de IL-6 por propofol asociado con alfentanilo que con isoflurano.

La reactividad cerebrovascular al CO₂ es mucho menor con dexmedetomidina que con propofol en pacientes con choque séptico en sedación.^{28,29} Ofrece significativa protección contra endotoxinas que inducen lesión en células endoteliales microvasculares pulmonares y que los anticuerpos anti-ACE monoclonales es una prueba sensitiva de monitoreo. La dosis de inducción es de 0.5 a 2 mg/kg de peso, la de infusión es de 1 a 5 mg/kg/h.^{30,31}

Etomidato. Es uno de los inductores anestésicos intravenosos que produce menos alteraciones hemodinámicas, tiene una aclaramiento cinco veces mayor al tiopental, con una t_{1/2} de 2 a 5 h, no altera en forma importante el gasto cardiaco y posee discreta disminución de las resistencias periféricas. Se indica para la intubación en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Induce adrenalectomía farmacológica reversible, por inhibición reversible de la enzima betahidroxilasa, necesaria para la transformación del 11-desoxicortisol a cortisol. No se recomienda su administración repetida o en infusión continua.

La dosis recomendada para la inducción anestésica durante la intubación es de 0.100 a 0.300 mg/kg. Una inducción a dosis de 0.3 mg/kg bloquea la síntesis de aldosterona y cortisol por arriba de 8 h. En paciente séptico puede interferir con la determinación posterior del cortisol o con la prueba de estimulación con ACTH.³² Se recomienda su administración cuando el paciente está recibiendo corticoesteroides; recientes evidencias sugieren que de cada cinco pacientes con choque séptico grave a los cuales se les administró etomidato sin suplemento de corticoesteroides, uno fallece; se considera de riesgo en pacientes con sepsis sin suplemento de esteroides. La disfunción suprarrenal demostrada por concentraciones extremadamente altas de adrenocorticotropina fueron asociadas con incremento de IL-6.

Algunos autores recomiendan la administración de hidrocortisona 100 mg IV cada 8 h, principalmente si los niveles de cortisol son menores a 25 mg/dL.³³

En un metaanálisis se concluye que una dosis única de etomidato puede estar asociada con aumento de la mortalidad en pacientes con sepsis; pero también se sugiere que se realicen estudios controlados para determinar la seguridad.³⁴

Walls *et al.* refieren que no existe evidencia para contraindicar el etomidato en pacientes sépticos.³⁵⁻⁴¹

Tiopental. Tiobarbitúrico de acción rápida y duración intermedia, con metabolismo hepático, prolongándose el efecto en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis de inducción es de 3 a 7 mg/kg de peso. Depresión cardiovascular por acción en resistencias vasculares sistémicas que puede potencializar la hipotensión en pacientes en estado de choque. Inhibe la activación de NF-B y puede proveer un mecanismo molecular de algunos de los efectos inmunosupresores. En infusión prolongada produce supresión de médula ósea con leucopenia o agranulocitosis; siendo mayor la frecuencia de presentación de infección. El tiopental y el midazolam reducen la actividad fagocitaria de los neutrófilos en dosis superiores a las clínicas.⁴²

Suprime la expresión de TNF, el mRNA y sus proteínas. La administración de LPS en asociación con pentobarbital disminuyen los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, deshidrogenasa láctica, creatinincinasa, nitrógeno ureico en suero y amilasa. Tiene efecto antiinflamatorio y protege a las células de apoptosis. Puede ser benéfico para prevenir la disfunción orgánica en endotoxemia o septicemia, debe usarse con precaución en pacientes en estado crítico.⁴³

Existe supresión inmune durante la sedación con tiopental de larga duración; por afectación de la diferenciación de monocitos dentro de las células dendríticas a altas concentraciones de tiopental.⁴⁴

Benzodiazepinas. La disfunción hepática o renal pueden hacer lento el aclaramiento de las benzodiazepinas y sus metabolitos y su eliminación.

Midazolam. Es la benzodiazepina de elección para sedación continua de pacientes críticos ventilados; a pH ácido (inferior a 4) le confiere hidrosolubilidad y, por tanto, facilita su administración intravenosa; a pH fisiológico, se convierte en liposoluble con lo que se consiguen sus efectos a nivel del SNC. Su $t_{1/2}$ puede alargarse de forma impredecible en hipoalbuminémicos y sépticos. Su metabolismo es interferido por otros fármacos que se metabolizan al mismo nivel como los macrólidos o los azoles. Los fármacos que aumentan su metabolismo son la fenitoína y la rifampicina. La administración rápida puede reducir las resistencias vasculares sistémicas. La dosis de inducción es de 0.2 a 0.4 mg/kg y en infusión de 0.05 a 0.125 mg/kg/h puede tener efectos inhibitorios sobre la producción de esteroides a nivel hipotalámico-hipófisis, pero la significancia de esto no ha sido establecida.

En un estudio realizado en ratas con propofol y midazolam, se observó en ambos que temprana (a las 4 h) y tardíamente (24 h) deprimen la producción de H_2O_2 por neutrófilos sanguíneos y peritoneales a concentraciones clínicas; mayor con el propofol, por lo que el midazolam puede ser preferible en sepsis.⁴⁵

Opiáceos. La sepsis es una condición clínica que resulta en marcada activación neuroendocrina desencadenando la acción del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso simpático de la respuesta a opioides con el objetivo de restaurar la homeostasis hemodinámica y metabólica. La activación del receptor opioide a través de la liberación de opioides, farmacoterapia con opiáceos agonistas es usada para sedación o analgesia perioperatoria, afectando la hemodinamia y la respuesta inmune. La hipotensión desencadena la respuesta al estrés y liberación de catecolaminas para revertir esta complicación, así como movilización de energía y efectos sobre las respuestas metabólica e inmune, así como los opioides endógenos.

La respuesta al estrés se asocia con incremento de liberación de endorfinas. La activación de opioides endógenos se asocia con antinocicepción (analgesia inducida al estrés). Este efecto analgésico es mediado por el *l*-receptor opioide y el *d*-receptor opioide. Un metaanálisis indica que el tratamiento con antagonistas opiá-

ceos mejora la presión arterial media en pacientes con choque. La estimulación del receptor opiáceo inhibe la excitación cardiaca. Los opiáceos favorecen un dominio del tono parasimpático, considerando los efectos depresores a nivel cardiovascular.

Los opiáceos pueden ejercer sus efectos directamente sobre las células del sistema inmune o indirectamente por afectación de la liberación o efectos de otros moduladores.

Los péptidos opioides producidos localmente pueden unirse a receptores opiáceos sobre células del sistema inmune (macrófagos, linfocitos y mastocitos) donde ejercen efectos inmunomodulatorios, incluidos una acción disminuida y liberación de moléculas de adhesión, TNF, sustancia P, péptidos relacionados genes calcitonina (CPGR). Los opiáceos pueden producir efectos inmunosupresores sobre células T incluidas, inhibición de inducción de reacciones de hipersensibilidad retardada y actividad citotóxica de células T, modulación de la expresión de células antígeno T y depresión de respuesta a células mitógenas T.

Los opioides endógenos y los administrados farmacológicamente se unen a proteína G acoplada a receptores para la inhibición de adenilciclasa, reduciendo niveles y actividad de proteincinasa A (PKA) y disminuyendo la fosforilación de proteínas blanco.

La elección del agente opioide debe basarse en la farmacología del propio agente, los efectos secundarios y las condiciones clínicas del paciente. La rápida acción, la titulación, el bajo costo y la acumulación describen al agente deseable.

Los opioides endógenos contribuyen a la inmunosupresión observada posterior a la cirugía; inhiben la proliferación de las células T, la morfina altera la distribución de las subpoblaciones de linfocitos. Las dosis altas de opioides producen aumento de IL-8 y TNF- α aunque sin efecto clínico evidente.

Se cree que las células NK tienen receptores y por eso las beta-endorfinas tienen acción citolítica. Existen estudios con altas dosis de fentanilo donde se ha observado disminución de la actividad de células NK.

Para disminuir los efectos secundarios de los opiáceos en el sistema inmune, deben agregarse analgésicos no opioides que mitiguen los estímulos dolorosos, para así reducir la dosis de los opiáceos.⁴⁶

Los roles fisiológicos del sistema opioide endógeno (EOS) más probablemente incluye el control inhibitorio de la motilidad, inhibición de secreción y la modulación de mecanorreceptores sensitivos

en el intestino. El EOS puede incrementar la incidencia de reflujo duodenogástrico, vómito y aspiración pulmonar como resultado de un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico. Hay además decremento de secreciones biliares, pancreáticas, intestinales y retardo de la motilidad intestinal.^{47,48}

Morfina. Opiáceo agonista con poca liposolubilidad. Se metaboliza en hígado por vía de la glucuronidación. La morfina-3-glucurónido tiene efectos antiálgicos; la morfina-6-glucurónido puede acumularse y provocar efectos prolongados y/o tóxicos en casos de insuficiencia renal. Produce hipotensión arterial por venodilatación y liberación de histamina. Puede administrarse tanto en dosis horarias de 3 a 5 mg IV cada 4 a 6 h o en infusión continua entre 1 a 5 mg/h.

Fentanilo. Posee mayor liposolubilidad, de efecto rápido entre el primer y tercer minuto, con corta duración por su rápida redistribución. En forma prolongada puede acumularse en el tejido graso y modificando su perfil farmacocinético a un opiáceo de mayor $t_{1/2}$ que la morfina. Se metaboliza en hígado, con acumulación en pacientes con disfunción hepática. No tiene metabolitos activos. La dosis de inicio varía de 3 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso y la de infusión es de 30 a 100 $\mu\text{g}/\text{h}$.

Alfentanilo. Se caracteriza por su rápido efecto y corta $t_{1/2}$. Tiene menor volumen de distribución que el fentanilo y menor acumulación. Por su metabolismo hepático oxidativo, frecuentemente alterado en pacientes sépticos, puede acumularse y aumentar su $t_{1/2}$ corta. No se recomienda en pacientes con sepsis.

Remifentanilo. Derivado del fentanilo con el que comparte potencia. Su estructura química incluye un enlace éster, por lo que es metabolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas. Su efecto máximo es en menos de 3 min y desaparece al suspender la infusión, aun en insuficiencia hepática y/o renal. La dosis es de 0.5 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ como analgésico y de 6 a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ para sedoanalgesia.

Sufentanilo. Tiene mayor potencia y duración que el fentanilo, su efecto puede acumularse en pacientes con alteraciones hepáticas. Es más liposoluble y posee un menor volumen de distribución, circunstancias que explican su comienzo de acción algo más rápido. Su eficacia es semejante. Su comienzo de acción es intermedio entre el alfentanilo y el fentanilo y la duración de acción depende de la dosis y el tiempo de administración. La dosis inicial varía de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso. Mantiene la función ventricular, la perfusión coronaria, reduce el consumo de oxígeno del miocardio en 20%, produce una leve caída de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial, la resistencia vascular pulmonar no es alterada.⁴⁹

Alfa 2 agonistas

Clonidina y dexmedetomidina. No se recomienda su uso en pacientes con necesidad de catecolaminas y con bradicardia o bloqueos AV. Producen disminución del peristaltismo intestinal y sequedad de boca.

La clonidina, un antihipertensivo de acción central, puede disminuir la respuesta simpaticoadrenal y cardiovascular a la cirugía.

Las concentraciones de ambos fármacos no afectan la quimiotaxis, fagocitosis o producción de superóxido por los neutrófilos humanos. Por lo tanto no modifican la respuesta del huésped al proceso infeccioso-inflamatorio.^{50,51}

Halogenados

405

Es conocido que los anestésicos volátiles afectan el sistema cardiovascular. El isoflurano está asociado con acción sobre el EDRF/NO en la vasculatura coronaria, renal, esplácnica, hepática y cutánea. El isoflurano bloquea los canales de calcio del músculo liso vascular; no hay reportes que comparen los efectos de los anestésicos volátiles sobre la regulación de la microcirculación durante sepsis. Se fundamenta que los efectos vasoactivos de isoflurano en pacientes no sépticos es abolida durante sepsis inducida. El enflurano y halotano provocan vasoconstricción significativa de arteriolas de músculo esquelético en ratas endotoxémicas.

Precondicionan al miocardio contra la depresión funcional e infarto siguiendo isquemia-reperfusión. Guochang *et al.*⁵² sugieren que los neutrófilos pretratados con isoflurano o sevoflurano a 1 MAC, pierden su habilidad a causar disfunción contráctil en corazones de rata aislados y los pretratados (0.25 MAC) son parcialmente inhibidos.⁵³

Son empleados a menudo en procedimientos quirúrgicos y reconocidos como potencializadores de los moduladores de inflamación en corazón, pulmón, hígado y riñón; inhiben transitoria y dosisdependiente la función de las células NK, con recuperación 1 h posterior a la terminación de la anestesia. Esto ha sido observado *in vitro* y se considera que clínicamente puede no ser cierto. El isoflurano reduce la población CD4 más que el propofol con respecto al aumento del cortisol plasmático.⁵⁴

Lee *et al.*⁵⁵ demostraron que reducen la inflamación después de lesión renal por isquemia/reperfusión *in vivo*. El isoflurano confiere significativa protección contra disfunción renal o hepática y

muerte posterior a peritonitis séptica, inflamación renal atenuada y apoptosis comparada con anestesia con pentobarbital en ratones. Se demostró que el isofluorano reduce varios marcadores de inflamación (MPO, citocinas proinflamatorias: TNF y KC) y mRNA (ICAM-1, TNF e IL-1). Varios estudios demuestran efectos protectores con isofluorano sobre alteraciones hemodinámicas mediadas por endotoxinas y choque. Los mecanismos de protección envuelven efectos antiinflamatorios y reducción de mediadores inflamatorios (traslocación, factor nuclear B, inducción, citocinas proinflamatorias, entre otras) durante varias horas.⁵⁶

Halotano. El halotano y el isofluorano inhiben *in vivo* e *in vitro* dosisdependiente la migración, quimiotaxis y la capacidad fagocítica de los neutrófilos.

Desfluorano. La rápida farmacocinética del desfluorano permite el control hemodinámico rápido. Tiene pocos efectos hepatorenales y es una buena alternativa para el manejo anestésico. Los animales sépticos tienen una menor CAM al desfluorano. Los requerimientos deben disminuirse cuando existe un estado alterado del SNC. La anestesia general con desfluorano o isofluorano no agravan el daño renal previamente establecido.⁵⁷

Sevofluorano. El sevofluorano produce decremento de la función cardiovascular dosisdependiente. La recuperación de la función cardiovascular ocurre rápidamente. La CAM de sevofluorano disminuye en sepsis.⁵⁸ Es metabolizado por el citocromo P450 hepático a hexafluoroisopropanol y fluoruro inorgánico. Esto no ha demostrado tener problema en pacientes con daño renal. No se ha visto incremento de los niveles de creatinina o BUN en suero o de glucosa urinaria y proteínas.⁵⁹

Isofluorano. Tiene un efecto vasodilatador y puede mantener un mejor gasto cardíaco. El preacondicionamiento que produce el isofluorano puede atenuar la liberación de citocinas proinflamatorias pulmonares. La protección temprana se ha visto que puede ser mediada por inhibición de iNOS-NO.⁶⁰

Bloqueadores neuromusculares

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) Se dividen por su mecanismo de acción en despolarizantes (BNMD) y no despolarizantes (BNMND). La sepsis causa alteraciones en la microcirculación muscular y de los nervios, resultando en edema e inadecuada entrega de oxígeno. Los mediadores liberados durante la sepsis (ci-

tocinas, sustancias proteolíticas) pueden tener un efecto directo sobre músculo (proximales y distales), produciendo profunda debilidad musculoesquelética y envolver además a los músculos respiratorios. Se ha reportado que existe resistencia de las acciones de los BNMND. Se sabe que el aumento de endotoxinas incrementa la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas.⁶¹ Los BNMND contribuyen al desarrollo de miopatías (mecanismo desconocido) en estos pacientes y sólo deben indicarse en casos específicos. El bloqueo prolongado puede dar interacciones, acumulación de la droga o sus metabolitos, potenciación del bloqueo neuromuscular por trastornos metabólicos o electrolíticos o por defectos de la unidad motora. Se ha sugerido que los esteroides aumentan más la toxicidad de los BNM esteroides que la de las benzolisquinoleínas, prolongando el efecto.⁶²

La *d*-tubocuranina es atenuada *in vivo* en estudios en animales con sepsis inducida.⁶³

En un estudio realizado en ratas con sepsis temprana o tardía para evaluar las acciones de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (rocuronio, pancuronio, *d*-tubocuranina), se encontró que la respuesta al neuroestimulador disminuye dependiendo de las dosis de los no sépticos, sépticos tempranos y tardíos.⁶⁴

La sepsis induce hiposensibilidad a los BNMND, al grado de que depende del estado de sepsis y del tipo de BNM.

La sepsis tardía atenúa las acciones de los BNM más intensamente que la sepsis temprana, habiéndose encontrado que es mayor para el pancuronio, después el rocuronio y finalmente para la *d*-tubocuranina.⁶⁵

La administración de antibióticos (aminoglucósidos, principalmente), por competencia de receptores hace que se prolongue el efecto del BNMND.

Succinilcolina. Es el único BNMND que no está indicado en los pacientes con sepsis, debido a las alteraciones fisiológicas que produce (hiperpotasiemia, hipotensión, incremento de la presión intraocular, intragástrica, hipotensión arterial, liberación de histamina).

Vecuronio. BNMND esteroide de $t_{1/2}$ intermedia, con inicio de acción a los 3 min y duración de 30 a 40 min. Unión pobre a proteínas, con alto volumen de distribución, se metaboliza en hígado a metabolitos activos que son eliminados vía renal. La insuficiencia hepática y/o renal prolonga sus efectos. Sin efectos hemodinámicos indeseables y no libera histamina. La dosis recomendada es de 0.06 a 0.1 mg/kg. Un síndrome de SIRS con disfunción hepática resulta en

decremento de la sensibilidad, metabolismo y eliminación del vecuronio. La resistencia al vecuronio puede ser causada por una sobrerregulación de receptores de acetilcolina en la sepsis. La N.monometilarginina (NMA) mejora el metabolismo del vecuronio en estudios de experimentación en ratas.⁶⁶

Rocuronio. Con perfil farmacocinético semejante al vecuronio. El metabolismo hepático conduce a eliminación hepatobiliar, 20% puede eliminarse por vía renal sin metabolización, su acción se puede prolongar en situaciones de insuficiencia hepática y/o renal. A dosis de 2xED₉₅ (1.2 mg/kg) se consigue un efecto bloqueador neuromuscular semejante a la succinilcolina, pero más prolongado; puede emplearse en la inducción (intubación) de secuencia rápida; tiene baja capacidad de liberación directa de histamina debido a su estructura esteroide. A dosis altas tiene un discreto efecto vagolítico, produciendo aumento de la frecuencia cardiaca. Las dosis recomendadas son de 0.6 a 0.8 mg/kg para la inducción, 0.9 a 1.2 en ISR y de 0.2 a 0.6 mg/kg/h para infusión.

Atracurio. Bencilisoquinoleína de t_{1/2} intermedia. Acción a los 3 min, duración de 30 min. Metabolizado por esterasas plasmáticas y vía de eliminación de Hoffman (pH y temperatura sanguínea). No se modifica en insuficiencia renal y/o hepática. Se metaboliza a dos metabolitos (laudanosina, acrilato) inactivos pero potencialmente tóxicos que se acumulan en casos de insuficiencia renal. Su administración en forma de bolo puede liberar histamina y, por tanto, producir hipotensión. La dosis recomendada de intubación es de 0.4 a 0.6 mg/kg; de infusión 0.4 a 1 mg/kg/h.

Cisatracurio. Es uno de los 10 estereoisómeros del atracurio, con el que comparte las mismas características farmacocinéticas. A dosis semejantes equipotentes presenta un moderado atraso en su pico de acción, con una duración más prolongada que el atracurio. Su inactivación es sobre todo por degradación tipo Hoffman, teniendo menos relevancia su metabolismo por esterasas plasmáticas. Hasta 10% como máximo puede eliminarse por riñón sin metabolizar. Libera menos histamina que el atracurio. Las dosis recomendadas son de 0.10 a 0.15 mg/kg para intubación y de 0.06 a 0.18 mg/kg/h para infusión continua.

Pancuronio. Es el BNMND de elección en pacientes que se encuentran en la UCI y en procedimientos largos si no está contraindicado y si se requiere pasar a la UCI.

Tiene efectos vagolíticos, que resulta en taquicardia, la cual incrementa el consumo metabólico de oxígeno miocárdico; los pa-

cientes que no puedan tolerar este efecto requerirán de otro; también incrementa la tensión arterial. Metabolismo hepático, disfunciones hepática y renal prolongan el efecto.⁶⁷

Ventilación

Los valores de ventilación fueron referidos previamente.

Anestesia regional

Es considerada una contraindicación en el paciente séptico por muchos autores debido al riesgo de absceso en el lugar de la punción y principalmente por la inestabilidad hemodinámica que acompaña al bloqueo simpático, por lo tanto, un catéter epidural establecido debe ser removido en un paciente séptico en el posoperatorio.

La atribución de la anestesia regional a la respuesta al estrés ha sido ampliamente investigada. Produce supresión de la respuesta neuroendocrina; reduce la glucosa, ACTH, cortisol, cambios en hormona del crecimiento y epinefrina, aunque la respuesta a citocinas está inalterada. Se considera, aunque no está bien demostrado, que disminuye la morbilidad y la mortalidad, aunque los resultados son inconsistentes. Proporciona excelente analgesia, reduce las complicaciones tromboembólicas, mejora la función pulmonar, la perfusión de la mucosa intestinal, retarda la acidosis intestinal en hipoxia, incrementa el pH intramucoso en pacientes con peritonitis, reduce el íleo paralítico.⁶⁸

En un estudio realizado en ovejas, a las cuales se les aplicó anestesia epidural torácica, se concluyó, a pesar de sus efectos vasodilatadores (bloqueo simpático), que no modifica las variables hemodinámicas y el transporte global de oxígeno más allá de los cambios causados por la endotoxemia misma, aunque sí puede potencialmente agravar las disfunciones cardiovasculares resultantes de sepsis y SIRS y mejora la función renal.⁶⁹

El bloqueo simpático realza la perfusión intestinal bajo condiciones fisiológicas. Daudel *et al.*,⁷⁰ en un estudio realizado en ratas, comprobó que el bloqueo simpático esplácnico con anestesia epidural torácica muestra beneficio sobre la perfusión del estómago. Si el BED torácico continuo es limitado a los segmentos

torácicos, puede reducir la severidad de sepsis inducida por déficits de perfusión en la microcirculación de la mucosa gástrica de ratas sépticas.

Desde el punto de vista hemodinámico, el BED es seguro en el tratamiento de sepsis o SIRS. Se demuestra que el BED torácico con bupivacaína sin epinefrina (restringida a segmentos torácicos) no daña la hemodinámica sistémica y pulmonar resultante de endotoxemia hiperdinámica vasodilatadora.⁷¹

Se ha observado que tiene un menor efecto sobre la función de las células NK, al parecer proporciona un ligero efecto inmunoprotector al bloquear la respuesta neuroendocrina, pero no los humorales. Puede reducir la leucocitosis y neutrofilia debido al bloqueo simpático, por menor elevación de catecolaminas y cortisol circulantes. Proporciona excelente analgesia, reduce las complicaciones tromboembólicas, mejora la función pulmonar y reduce el íleo paralítico.⁷⁰⁻⁷²

Anestésicos locales

Los anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína) tienen efectos antiinflamatorios aun a dosis menores. Inhiben la migración de neutrófilos y macrófagos, disminuyen la producción de radicales libres e inhiben la producción de leucotrieno B₄ ejerciendo un efecto protector sobre la microvasculatura; reducen la permeabilidad vascular y la diapédesis de los neutrófilos. Atenúan tanto la lesión isquémica/reperfusión como la lesión tisular inducida por citocinas.

Se ha demostrado que las infusiones de anestésicos locales confieren efecto protector en ratones con peritonitis séptica por atenuación de la respuesta inflamatoria hiperaguda, produciendo un asombroso descenso del factor de necrosis tumoral 24 h después. Atenúan la producción de citocinas proinflamatorias durante sepsis severa, decremento de la apoptosis y mejoramiento de la función renal. Modulan las cascadas inflamatorias y proveen protección de lesión isquémica por reperfusión en el corazón, pulmón e hígado.⁶⁹⁻⁷³

La capsaicina inhibe la producción de mediadores proinflamatorios y lípidos de peroxidación teniendo efectos antiinflamatorios e inmunomodulatorios en modelos de rata con sepsis.⁷⁴

Líquidos transoperatorios

En pacientes en estado de choque se administrarán cristaloides o coloides de acuerdo al esquema de reanimación inicial, además del cálculo sobre el déficit y requerimientos estimados de líquidos, las pérdidas sanguíneas y considerar el tercer espacio (pus, líquido de reacción). En cirugía de colon, la administración de líquidos (8 a 10 mL/kg/h). Una cantidad mayor de líquidos puede propiciar edema en pulmones, corazón, intestino, piel, mucosas, cerebro y otros. Se ha correlacionado que un balance positivo de líquidos influye en la disminución de supervivencia de pacientes con sepsis o SDRA. Debe mantenerse la euvolemia, basados en las cifras tensionales, la PVC y el gasto urinario.

411

Analgesia posoperatoria

Las opciones farmacológicas de analgesia en pacientes críticos son: los opioides y no opioides (AINE y paracetamol [acetaminofén]). Deben considerarse su farmacocinética, farmacodinamia y efectos secundarios antes de su administración. Los analgésicos no opioides se administran para el control del dolor y con el propósito de disminuir las dosis de los opioides.

Los AINE no se recomiendan en el paciente crítico séptico debido a sus potenciales efectos secundarios en la mucosa gástrica, función renal y plaquetas; los más empleados son ketorolaco, metamizol y diclofenaco. El paracetamol tiene mejores efectos analgésicos asociado con opioides que solo. El paracetamol quedaría limitado a aquellos pacientes con dolor leve o moderado, excluyendo los pacientes que tengan alteración de la función hepática, aunque por vía endovenosa no se ha visto que existan mayores complicaciones.

Un derivado opioide sintético es el tramadol, el cual ha mostrado ser seguro en este tipo de pacientes.

Los productos de la ciclooxigenasa juegan un importante rol en la modulación de sepsis y subsecuente lesión endotelial. La inhibición no selectiva de la vía de la ciclooxigenasa y posiblemente la inhibición selectiva de la isoforma inducida de ciclooxigenasa 2 puede atenuar la disfunción endotelial inducida por sepsis. La sepsis causa inflamación pulmonar con incremento de productos de COX del metabolismo de ácido araquidónico y lesión endotelial. La indometacina inhibe las isoformas de la COX.^{75,76}

En pacientes con técnicas regionales, se considerará la ventaja de continuar la analgesia por esta técnica.

Efectos adversos de los anestésicos en el paciente con sepsis

Hipotensión/hipovolemia. La mayoría de los fármacos empleados para el manejo anestésico (exceptuando etomidato que es cardioestable y ketamina que incrementa frecuencia cardíaca y tensión arterial) producen hipotensión arterial relacionada con la misma farmacodinamia del agente, la dosis, vía de administración, acrecentando los datos de hipotensión arterial.

412

Fiebre/hipotermia. El incremento de la temperatura acelera el metabolismo de los fármacos anestésicos, donde el ejemplo más tangible son el atracurio y *cis*-atracurio, los cuales tienen un gran porcentaje de eliminación por la vía de Hoffman (temperatura, equilibrio ácido-base). Algunos fármacos (atropina, halogenados, succinilcolina, ketamina) pueden desencadenar hipertermia maligna por lo cual se contraindica su uso.

La hipotermia moderada durante la cirugía o durante sepsis incrementa la pérdida sanguínea intraoperatoria, aumenta los eventos cardíacos adversos e incrementa el síndrome de respuesta inflamatoria en pacientes de cirugía colorrectal. Es mandatorio mantener normotermia. También disminuye el metabolismo y eliminación de los fármacos, prolongándose el efecto de éstos. La anestesia general o regional producen pérdida de calor y, por lo tanto, el paciente puede estar hipotérmico; debe mantenerse la temperatura corporal en los pacientes con hipotermia previa.

Equilibrio ácido-base. La acidosis y la alcalosis tienen efectos sobre el metabolismo y eliminación de atracurio y *cis*-atracurio, pudiendo incrementarse o disminuirse el metabolismo y eliminación de estos bloqueadores neuromusculares.

Vasopresores. La administración de fármacos como ketamina, halogenados, pancuronio, tienen interacciones con los vasopresores, desencadenándose taquicardia, arritmias cardíacas, incremento mayor de la tensión arterial, conllevando a un edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca en caso de un mal manejo de líquidos.

Alteraciones de la coagulación. La sepsis produce alteraciones de la coagulación; ante la inminencia de una cirugía bajo anestesia neuroaxial, ésta puede contraindicarse.

Aminoglucósidos. Está bien descrito que los aminoglucósidos ocupan los mismos receptores que los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, por lo cual la duración del efecto puede prolongarse.⁷⁷

Referencias

1. Gao F, Linhartova L, Johnston AMcD, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth.* 2008;100:288–98.
2. Hildebrand LB, Krejci V, TenHoevel ME, Banic A, Sigurdsson GH. Redistribution of microcirculatory blood flow within the Intestinal wall during sepsis and general anesthesia. *Anesthesiology.* 2003;98:658–69.
3. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: Acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35(suppl):S441–8.
4. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:2408–16.
5. Louis PS. Markers of sepsis: A review. *Point Care.* 2007;6:165–69.
6. Meisner M, Reinhart K. Update on the diagnosis of sepsis. *European Society of Anesthesiology. Euroanaesthesia.* 2004 (Lisbon, Portugal) June 5:137–45. www.euroanesthesia.org/Education/~//media/Files/Publications/Refresher-Course/rc2004lisbon/1
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
8. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, Angus DC, on behalf of the ProCESS Investigators. Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A decision analysis. *Crit Care Med.* 2007;35:2090–100.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al., for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858–73. 10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al., and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
11. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis. Less is more. *Chest.* 2008;133:252–63.
12. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation.* 2007;116:793–802.

13. Jodka P, Heard S. Management of the septic patient in the operating room. *International Anesth Clin.* Fall 2000;38(4):1-29.
14. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Critical Care.* 2005;9:R363-R374 (Doi 10.1186/cc3540) <http://ccforum.com/content/9/4/R363>
15. Mokart D, Leone M, Sannini A, Brun JP, Tison A, Delpero JR, et al. Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95:776-81 doi:10.1093/bja/aei257
16. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
17. Jodka P, Heard S. Management of the septic patient in the operating room. *International Anesth Clin.* 2000;38:1-29.
18. Meier HA, Vlasakov K.M Management of sepsis. European Society of Anaesthesiologists. *Euroanaesthesia.* 2004 (Lisbon, Portugal) June 5;2004:53-8. www.euroanaesthesia.org/Education/~media/Files/Publications/Refresher-Course/rc2004lisbon/1
19. Eissa D, Carton EG, Buggy DJ. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2010;105:734-43. Advance Access publication 27 October 2010. Doi:10.1093/bja/aeq305
20. Brand J-M, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P. Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations and enhanced proinflammatory immune. Response during opioid-based general anesthesia. *Shock.* 2003;20:213-7.
21. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia.* 2007;62(suppl 1):48-53.
22. Gurfinkel R, Czeiger D, Douvdevani A, Shapira Y, Artru AA, Sufaro Y, et al. Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats. *Anesth Analg.* 2006;103:396-402.
23. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 200;99:522-7.
24. Sun J, Wang XD, Liu H, Xu JG. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kB activation and cytokines production in the intestine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:317-21.
25. Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, et al. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. *Anesthesiology.* 2005;102:1174-81.
26. Suliburk JW, Gonzalez EA, Kennison SD, Helmer KS, Mercer DW. Differential effects of anesthetics on endotoxin-induced liver injury. *J Trauma.* 2005;58:711-7.
27. Helmer KS, Suliburk JW, Mercer DW. Ketamine-induced gastroprotection during endotoxemia: role of heme-oxygenase-1. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1571-81.

28. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med.* 2000;28:1101-6.
29. Ruei-Ming C, Tyeng-Guey C, Ta-Lang C, Li-Ling L, Chia-Chen C, Hwa-Chia C, Chih-Hsiung W. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann NY Acad Sciences.* 2005;1042:262-71.
30. Votta-Velis EG, Minshall RD, Visintine DJ, Castellon M, Balyasnikova IV. Propofol attenuates endotoxin-induced endothelial cell injury, angiotensin-converting enzyme shedding, and lung edema. *Anesth Analg.* 2007;105:1363-70.
31. Moos DD. Propofol. *CRNA Gastroenterol Nursing.* 2006;29:176-8.
32. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004;4. Doi 10.1093/bjaceaccp/mkh040
33. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Critical Care.* 2007, 11:R56 (doi:10.1186/cc5916) Disponible en línea <http://ccforum.com/content/11/3/R56>
34. Man Chan C, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:2945-53.
35. Bloomfield R, Noble DW. Etomidate, pharmacological adrenalectomy and the critically ill: a matter of vital importance. Disponible en línea <http://ccforum.com/content/10/4/161> *Crit Care.* 2006, 10:161 (doi:10.1186/cc5020).
36. Mohammad Z, Afessa B, Finkielman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate <http://ccforum.com/content/10/4/R105>. *Crit Care.* 2006, 10:R105 (doi:10.1186/cc4979).
37. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. Disponible en línea <http://ccforum.com/content/11/3/R56> *Critical Care.* 2007, 11:R56 (doi:10.1186/cc5916).
38. Murray H, Marik PE. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis: Acknowledging the good while accepting the bad. *Chest.* 2005;127:707.
39. Jackson WL Jr. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. *Chest.* 2005;127:131.
40. Den Brinker M, Joosten KFM, Liem O, De Jong FH, Hop WCJ, Hazelzet JA, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5110-7.
41. Loop T, Liu Z, Humar M, Hoetzel A, Benzing A, Pahl HL, et al. Thiopental inhibits the activation of nuclear factor- κ B. *Anesthesiology.* 2002;96:1202-13.
42. Lin Yang F, Han Li C, Gee Hsu B, Tsai NM, Zong Lin S, Jyh Harn H, et al. The reduction of tumor necrosis factor-release and tissue damages by pentobarbital in the experimental endotoxemia model. *Shock.* 2007.

43. Karcher C, Raidt H, Haeberle H, Dieterich H, Unertl K, Schroeder T. Influence of thiopentone and midazolam on monocyte differentiation into dendritic cells. *Crit Care*. 2005;9(suppl 1):P147doi:10.1186/cc3210.
44. Inada T, Taniuchi S, Shingu K, Kobayashi Y, Fujisawa J, Nakao S. Propofol depressed neutrophil hydrogen peroxide production more than midazolam, whereas adhesion molecule expression was minimally affected by both anesthetics in rats with abdominal sepsis. *Anesth Analg*. 2001;92:437–41.
45. Inturrisi CE. Clinical Pharmacology for opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18:S3-13.
46. Topcu I, Ekici NZ, Isik R, Sakarya M. The effects of tramadol and fentanyl on gastrointestinal motility in septic rats. *Anesth Analg*. 2006;102:876–81.
47. Molina PE. Stress-specific opioid modulation of haemodynamic counter-regulation. *Clin Exper Pharmacol Physiol*. 2002;29:248-53.
48. Paice JA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of opioids. *Pain Manag Nurs*. 2007;8:S2-5.
49. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth, Crit Care & Pain*. 2004;4. Doi 10.1093/bjaceaccp/mkh040
50. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, et al. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1999;88:452–8.
51. Guochang H, Vasiliauskas T, Ramez SM, Rhone DP, Crystal GJ. Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction. *Anesthesiology*. 2003;98:712–8.
52. Schumacher J, Pörksen M, Klotz Karl-F. Effects of isoflurane, enflurane, and halothane on skeletal muscle microcirculation in the endotoxemic rat. *J Crit Care*. 2001;16:1-7.
53. Allaouchiche B, Duflo F, Debon R, Tournadre JP, Chassard D. Influence of sepsis on minimum alveolar concentration of desflurane in a porcine model. *Br J Anaesth*. 2001;87:280-3.
54. Lee HT, Emala CW, Deok Joo J, Kim M. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock*. 2007;27:373-9.
55. Hildebrand LB, Krejci V, tenHoevel ME, Banic A, Sigurdsson GH. Redistribution of microcirculatory blood flow within the intestinal wall during sepsis and general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98:658–69.
56. Litz RJ, Hübler M, Lorenz W, Meier VK, Albrecht DM. Renal responses to desflurane and isoflurane in patients with renal insufficiency. *Anesthesiology*. 2002;97:1133–6.
57. Royse FC, Liew DFL, Wright CE, Royse AG, Angus JA. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology*. 2008;108:87–93.

58. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SFA, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology*. 2002;97:578–84.
59. Fang Li Q, Sen Zhu Y, Jiang H, Sun Y. Isoflurane preconditioning ameliorates endotoxin-induced acute lung injury and mortality in rats. *Anesth Analg*. 2009;109:1591–7.
60. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Sepsis stage dependently and differentially attenuates the effects of nondepolarizing neuromuscular blockers on the rat diaphragm in vitro. *Anesth Analg*. 2005;100:823–9.
61. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(suppl);S554–61.
62. Narimatsu E, Nakayama Y, Sumita S, et al. Sepsis attenuates the intensity of the neuromuscular blocking effect of d-tubocurarine and the antagonistic actions of neostigmine and edrophonium accompanying depression of muscle contractility of the diaphragm. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:196–201.
63. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Sepsis stage dependently and differentially attenuates the effects of nondepolarizing neuromuscular blockers on the rat diaphragm in vitro. *Anesth Analg*. 2005;100:823–9.
64. Nakayama Y, Narimatsu E, Sumita S, et al. Propofol enhances a d-tubocurarine-induced twitch depression in septic rat diaphragm. *Anesth Analg*. 2000;90:80–4.
65. Blobner M, Kochs E, Fink H, Mayer B, Veihelmann A, Brill T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in rats with systemic inflammatory response syndrome treatment with NG-monomethyl-L-arginine. *Anesthesiology*. 1999;91:999–1005.
66. Chamorro JC. Analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular en la sepsis: *Rev Electrón Med Intens*. 2005;25:C25 <http://remi.uninet.edu/2005/01/REMIC25>.
67. Wheeler A P. Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis. *Chest*. 2007;132:1967–76.
68. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth, Crit Care & Pain*. 2004;4. Doi 10.1093/bjaceaccp/mkh040
69. Daudel F, Bone H-G, Traber DL, Stubbe HD, Lettau M, Lange M, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on hemodynamics and global oxygen transport in ovine endotoxemia. *Shock*. 2006;26:615–9.
70. Daudel F, Freise H, Westphal M, Stubbe HD, Lauer S, Bone H-G, et al. Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock*. 2007;28:610–4.
71. Daudel F, Ertmer C, Stubbe HD, Lange M, Pulina R, Bone HG, et al. Hemodynamic effects of thoracic epidural analgesia in ovine hyperdynamic endotoxemia. *Reg Anesth Pain Med*. 2007;32:311–6.

72. Demirbilek S, Ersoy OM, Demirbilek S, Karaman A, Gu"rbu"z N, Bayraktar N, et al. Small-dose capsaicin reduces systemic inflammatory responses in septic rats. *Anesth Analg*. 2004;99:1501-7.
73. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth, Crit Care & Pain*. 2004;4. Doi 10.1093/bjaceaccp/mkh040
74. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO₂ pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg*. 2003;237:343-50.
75. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(suppl):S554-61.
76. Fischer LG, Hollmann MW, Horstman DJ, Rich GF. Cyclooxygenase inhibitors attenuate bradykinin-induced vasoconstriction in septic isolated rat lungs. *Anesth Analg*. 2000;90:625-31.
77. Gross JB. Infection control for the anesthesiologist: Is there more than hand-washing? En: *ASA Vol XXXV 2007*, Philadelphia, Pennsylvania 19106-3621. Schwartz AJ, Butterworth JF (ed). The American Society of Anesthesiologists, Inc. www.asa-refresher.com

SEPSIS EN OBSTETRICIA

23

Jesús Carlos Briones Garduño
Jesús Ojino Sosa García
Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo

Introducción

419

La paciente obstétrica constituye una población única en virtud de sus diferencias anatómicas, los cambios fisiológicos y bioquímicos que ocurren durante los estados de gravidez y puerperio.^{1,2} La aparición de una infección grave en un contexto de un paciente adicional (feto) altera de manera significativa las funciones cardiorrespiratoria, inmunológica y metabólica que complica aún más la situación clínica.^{3,4}

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes obstétricas graves, el conocimiento de los factores de riesgo, etiología y la posibilidad de disponer de antimicrobianos de amplio espectro, los procesos infecciosos continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. La sepsis es la tercera causa de muerte a nivel nacional e internacional, después de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo y la hemorragia obstétrica, considerando estas tres entidades clínicas como la tríada letal en la paciente obstétrica grave.

La mortalidad por sepsis es un problema de salud pública que mantiene en alerta a los sistemas de salud debido a que la mayoría de las muertes por esta causa son prevenibles a través de la implementación y cumplimiento de estrategias dirigidas a la prevención, diagnóstico temprano y manejo oportuno.

Por lo tanto, las acciones y lineamientos deben ser enfocados a la disminución de la morbilidad y mortalidad por sepsis, con énfasis en la atención prenatal y obstétrica a nivel institucional, por lo que es fundamental que el personal de salud se mantenga actualizado en relación con factores de riesgo, procedimientos diagnósticos y manejo terapéutico de la sepsis obstétrica.

Epidemiología

La sepsis durante el periodo obstétrico es una causa frecuente de ingresos a la UCI, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel internacional.

En 2009, Briones reportó las cuatro principales causas de morbilidad que condicionan mortalidad en México en una unidad de cuidados intensivos obstétricos en el periodo 1997-2007, siendo la sepsis el 2.42% de los casos.⁵ En Argentina, el aborto séptico y la sepsis no obstétrica constituyen 12 y 10% del total de ingresos a la UCI, respectivamente.⁶

Leung⁷ realizó un estudio retrospectivo para evaluar las características de las pacientes obstétricas que ingresaron a la UCI, constituyendo la sepsis 14%. Pollock⁸ realizó una revisión sistemática para evaluar la incidencia y características de las pacientes embarazadas y posparto que ingresaron a la UCI, en las cuales la sepsis se presentó en 5% de los casos.

La sepsis obstétrica constituye un porcentaje menor del total de ingresos a las UCI y hospitalización, siendo la tercera causa de complicación asociada al embarazo, parto y puerperio, con una tasa de morbilidad y mortalidad significativamente mayor en países de medianos y bajos ingresos comparado con los países de altos ingresos.

420

Definición

Para el conocimiento y entendimiento del comportamiento de la sepsis en la paciente obstétrica grave es fundamental identificar los siguientes términos: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,⁹ infección, bacteriemia, hipotensión, disfunción orgánica múltiple, los cuales están descritos en detalle en capítulos anteriores. (Véase también los Cuadros 3.1, 3.2, 21.4 y el Capítulo 19.)

Etiología

Las infecciones observadas en pacientes embarazadas críticamente enfermas se clasifican en: infecciones relacionadas con el embarazo (corioamniotitis, endometritis, mastitis), no relacionadas con el embarazo (infección de vías urinarias, paludismo, hepatitis), infec-

Cuadro 23.1. Microorganismos probables asociados con sepsis obstétrica.

Aerobios	Grampositivos: <i>Streptococcus</i> B hemolítico (grupos A, B, D), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> Gramnegativos: <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Gram diversos: <i>Gardnerella vaginalis</i>
Anaerobios	<i>Peptococcus</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>B. bivis</i> , <i>B. distiens</i> , <i>Clostridium ramosum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>Fusobacterium</i>
Misceláneos	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>

ciones incidentales del embarazo (VIH, apendicitis) e infecciones nosocomiales (IVU secundaria a cateterización, neumonía asociada al ventilador). Las causas más frecuentes de choque séptico en el embarazo son pielonefritis, corioamnioitis y endometritis.¹⁰

Las causas más frecuentes de sepsis y choque séptico son polimicrobianas, reflejo de la colonización vaginal¹¹ (Cuadro 23.1).

421

Fisiopatología de la sepsis

Como ya se mencionó, la sepsis es el resultado de la interrelación entre el microorganismo infectante y el huésped, como consecuencia de la activación no controlada de la respuesta inmune innata, inicialmente protectora, que desencadena una respuesta de inflamación no controlada, medida por citocinas inflamatorias, antiinflamatorias y moléculas diversas, que ocasiona daño en diferentes órganos.^{12,13}

El contacto inicial que desencadena esta respuesta anormal está mediada por productos integrales de las superficies bacterianas, moléculas sintetizadas en su aparato nuclear, o bien a través de la activación de segundos mensajeros, como ácido lipoteicoico, peptidoglicanos (grampositivos), endotoxinas (gramnegativos), o bien toxinas bacterianas, moléculas que desencadenan en el huésped la activación de vías metabólicas e inmunológicas como la secreción de interleucinas antiinflamatorias y proinflamatorias, la cascada del complemento, la cascada de la coagulación, y otras.

Se han descrito varios polimorfismos genéticos relacionados con la mayor incidencia de sepsis y con patrones vinculados con mayor respuesta inflamatoria, evolución a DOM y mayor mortali-

dad³ (Figura 23.1). La respuesta que el organismo desarrolla ante un estímulo infeccioso dependerá entonces en un porcentaje considerable a la susceptibilidad genética que el huésped presente, así como también al tipo de microorganismo infectante, y aunque la respuesta final (inflamación descontrolada) es mediada por los mismos mecanismos fisiopatológicos, la respuesta inicial y el mecanismo desencadenante varían.

Sepsis por gramnegativos

La sepsis secundaria a infección por gramnegativos se desencadena por respuesta a la liberación de lipopolisacárido (LPS) al torrente sanguíneo en donde interactúa con la primera línea de defensas innatas que intentan bloquear la infección: anticuerpos, albúmina, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y BPI (*bactericidal permeability increasing protein*) expresada por polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos (M/M) y eosinófilos.^{4,9}

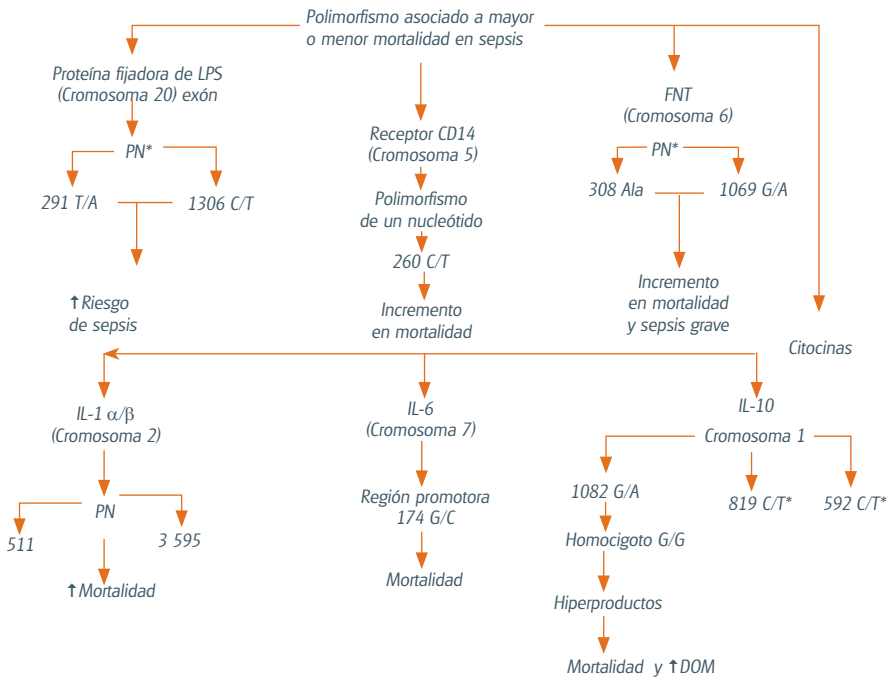


Figura 23.1. Polimorfismos genéticos asociados con riesgo y mortalidad en sepsis.

El LPS, los inmunocomplejos circulantes, reactantes de fase aguda y receptores como lecitina unida a manano, activan ambas vías del complemento. El objetivo es el ataque a las membranas de los patógenos o las células infectadas, a través de la formación de poros por medio del complejo de ataque a la membrana C5b-9. El C5a tiene distintas acciones con trascendencia proinflamatoria. Se encuentra más elevado cuanto más grave es el cuadro séptico, relacionado de forma directa con la sobrevida y la disfunción orgánica. La producción de C5a se asocia con un efecto procoagulante, alteración de la génesis de citocinas y de la actividad sobre la producción de aniones superóxidos por los neutrófilos, liberación de enzimas granulares por los fagocitos, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar.^{4,9}

El LPS que continúa circulante se une a la proteína ligadora de lipopolisacárido (PLL), este complejo LPS-PLL se une a los receptores de pared celular CD14 en los macrófagos, activando la secuencia de señales intracelulares a través del complejo TLR4, mecanismo que activa la vía de señales para la activación del factor nuclear kappa beta ($\text{FN}\kappa\beta$) y la subsiguiente transcripción genética. En las células donde no existen receptores CD14 (como en las células endoteliales, células dendríticas, fibroblastos, células del músculo liso), esta cascada se inicia cuando el complejo LPS-PLL se une a CD14 soluble circulante en el plasma y a otros receptores de la pared celular que reconocen a LPS como el MSR (*macrophage scavenger receptor*), canales de K^+ , y los receptores CD11/CD18.^{4,9}

A través de fosforilización y unión a una proteína TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor associated factor-6*) se activa la cinasa MAP3K, la cual actúa directamente sobre el complejo IKK (*inhibitor KB kinase*) que precisa la proteólisis a través del sistema ubiquitina del inhibidor, para liberar los dímeros del $\text{FN}\kappa\beta$ (RelA p65, c-Rel, RelB, p50, y p52), traslocan al núcleo y permiten la transcripción y síntesis de un RNA mensajero que induce la producción de citocinas y otras moléculas proinflamatorias y algunas antiinflamatorias.

Las células pueden responder a la LPS por una vía distinta, esta es a través de receptores intracelulares llamados proteínas NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*) que también presentan dominios ricos en leucina, los que interactúan con el muramil dipéptido (NOD2) o el muramil tripéptido (NOD1), la unidad menor de peptidoglicano común a grampositivos y a gramnegativos. La expresión tanto de NOD1 como de NOD2 genera una respuesta al LPS.^{4,9,12-14}

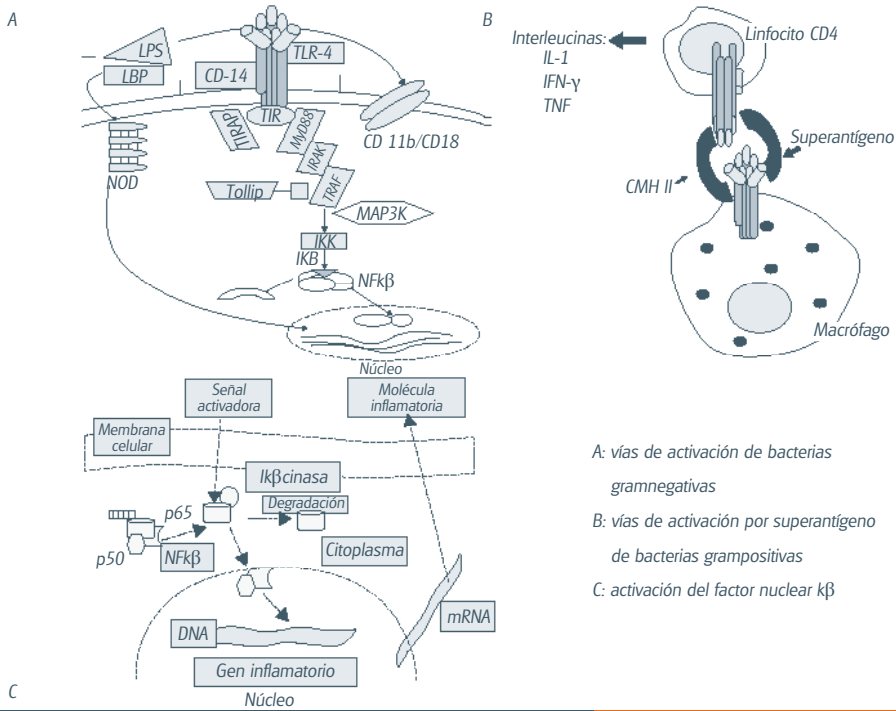


Figura 23.2. Mecanismo de respuesta inicial, según patrón microbiano.

Sepsis por grampositivos

La respuesta debida a infección por grampositivos puede desencadenarse por dos mecanismos:

- 1 Producción de exotoxinas que actúan como superantígenos, y
- 2 Por componentes de la membrana celular que actúan como activadores: peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas y modulina

Estos componentes interactúan en la membrana celular con el TLR2 y son menos activos que el LPS. Los superantígenos son moléculas que se unen a las células presentadoras de antígeno que participan en el MHC-II (*major complex histocompatibility class II*), y también a las cadenas Vβ de los receptores de células T, activando la producción masiva de citocinas proinflamatorias. Los superantígenos tienen afinidad para diferentes alelos HLA, por ejemplo el superantígeno SPEA (*streptococcal pyrogenic exotoxin A*) muestra mayor afinidad por el HLA-DQ que por el HLA-DR, lo que explica la selectividad de presentación del choque tóxico.^{4,9,12-14}(Figura 23.2).

Independiente del microorganismo desencadenante, la evolución de la respuesta inflamatoria está modulada por una serie de mediadores químicos y celulares, que actúan en conjunto y en sucesión, si bien la respuesta aguda inicial se da en el sitio de lesión, la respuesta inflamatoria se puede propagar por todo el organismo a través de la red de interconexión celular y humoral. La respuesta local es el tejido conjuntivo vascularizado, incluyendo el plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los componentes celulares y extracelulares del mismo.

Esta cascada de activación tiene lugar en el territorio de la microcirculación donde las células endoteliales, estimuladas por la unión LPS-LBP-CD14 o superantígeno, expresan moléculas de adhesión como ICAM, ELAM, VCAM, que atraen a los polimorfonucleares para iniciar el rodamiento, fijarse a la pared e iniciar la diapédesis hacia el foco infeccioso; de forma secundaria la activación de factores de transcripción hacen que se liberen citocinas proinflamatorias que actúan sobre otras células sanguíneas (linfocitos T y B, células NK) y en un fenómeno de autorregulación sobre el propio monocito/macrófago, sobre médula ósea y sobre órganos blanco (SNC, hígado, glándulas suprarrenales, sistema adiposo, músculos estriados y probablemente sobre el sistema nervioso periférico).

Se produce mayor cantidad de óxido nítrico (NO) fundamentalmente a partir de la iNO-sintetasa inducible, en particular de monocitos y células endoteliales. Hay activación de la coagulación, con sobreexpresión de factor tisular, activación de factor VII y formación de complejo que desencadena la activación de la fibrinólisis, de antitrombina III [AT-III], factor tisular, trombosmodulina y depleción de proteína C, que conducen a atrapamiento plaquetario, formación de microtrombosis y respuesta celular generalizada con activación secreción masiva de interleucinas antiinflamatorias y proinflamatorias.^{4,9,12-14}

Las citocinas conforman un sistema de modulación de respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Éstas tienen sus propios receptores que están localizados en las membranas celulares y se unen al dominio extracelular de su receptor activando las tirosincinasas intracelulares. Una vez que la señal se ha iniciado, la citocina con su componente extracelular del receptor se disocia y forma un complejo soluble que puede ser detectado en el plasma.

La respuesta inflamatoria secundaria mediada por citocinas constituye un mecanismo fundamental en la respuesta inmune en el que participan numerosas cascadas moleculares; las más estudiadas son el TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-18, quimiocinas (como IL-8) y la familia de las proteínas quimiotácticas de monocitos MCP

(*monocyte chemotactic protein*) que atraen a los polimorfonucleares y activan a los macrófagos.

El TNF es la primera citocina implicada en la patogenia de la sepsis. Los niveles séricos de TNF se encuentran elevados en pacientes con sepsis, aunque dicha elevación depende tanto de la gravedad como del tipo de proceso séptico.

La IL-1 es otra citocina proinflamatoria, involucra a una familia de mediadores que comprende dos formas con distinto peso molecular, IL-1 alfa e IL-1 beta, siendo la segunda la más estudiada. Ambas tienen dos tipos de receptores (I y II) que al activarse inducen una señal de transducción que desencadena la activación de factores de transcripción como el FNκβ y la proteína 1 de activación (AP-1). El FNκβ regula la expresión de muchos genes involucrados en respuestas inmunes e inflamatorias. Conjuntamente con otros factores como el AP-1 y la IL-6, participa en la activación y en la perpetuidad de la respuesta inflamatoria para hacerla crónica.¹⁴⁻¹⁸

El FNκβ actúa a nivel nuclear estimulando la síntesis de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, enzimas que generan mediadores de inflamación, receptores inmunes y moléculas de adherencia. La activación de FNκβ lleva por consiguiente a un aumento coordinado en la expresión de muchos genes cuyos productos son las respuestas inflamatorias e inmunes. No obstante el bloqueo de la activación de FNκβ por periodos prolongados puede ocasionar efectos deletéreos, se ha demostrado que la deficiencia del componente p65 del FNκβ es letal, y se asocia con anormalidades del desarrollo. La falta del componente p50 produce deficiencias inmunes y susceptibilidad aumentada a infecciones. El FNκβ estimula la inflamación vía óxido nítrico (NO), síntesis de prostaglandinas, así como por producción de TNF e IL-1, lo que amplifica la respuesta inflamatoria. Por otro lado, el FNκβ estimula la respuesta inmune innata vía secreción de defensinas, quimiocinas, citocinas y moléculas de adherencia. Finalmente, el FNκβ activa varios genes antiapoptóticos, incluso inhibidores de las caspasas, efecto que potencia el crecimiento de placas ateroscleróticas.^{9,12,18}

Otras proteínas que participan en la síntesis de citocinas, como la HMGP 1 (*high mobility group protein 1*, una proteína cromosómica no histona que existe bajo distintas formas, en unión a las membranas citoplásmica y nuclear), tienen como función principal estabilizar los nucleosomas, facilitando la transcripción de genes y modulando la actividad de los receptores esteroides. Se considera un mediador tardío de la sepsis, en altas concentraciones se han asociado con evolución negativa del paciente.

La IL-6 es un mediador con actividad ambivalente, se ha demostrado que no es un mediador directo sino un marcador de inflamación sistémica y que refleje sólo los efectos netos de la producción previa de TNF e IL-1, o bien sea proinflamatoria sólo en presencia de otros mediadores. Se ha demostrado que la infusión de IL-6 provoca fiebre pero no produce los efectos hemodinámicos del TNF o IL-1, pero sus niveles plasmáticos son los que más se correlacionan con el riesgo de muerte, no obstante estos niveles descienden rápidamente a pesar de mala evolución. Aunque se sugiere la posibilidad de que el descenso de la IL-6 se asocie con la resolución de la sepsis, esto no queda claro porque el descenso tras las primeras 24 a 48 h se encuentra tanto en pacientes que sobreviven como en los que fallecen, aunque se ha demostrado que los niveles permanecen altos en aquellos que sobreviven al choque séptico.^{9,12,19}

La IL-8 es un péptido que junto con una superfamilia de 10 o más citocinas proinflamatorias se ha designado como quimiocinas. La IL-8 es la interleucina quimiotáctica prototipo, produce la estimulación de la quimiotaxis de leucocitos, aumento de la liberación de enzimas lisosomales y sobrerregulación de receptores del complemento. La IL-8 se detecta en el suero de pacientes con sepsis aunque solamente, y por ahora en pocos trabajos, se ha correlacionado con la mortalidad.

Al mismo tiempo que se desencadena la respuesta proinflamatoria, se produce un efecto de contrarregulación. Esta respuesta alterna está caracterizada por la producción de antagonistas de los receptores solubles para el TNF e IL-1, receptores-señuelo de la IL-1, inhibidores del complemento y síntesis de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la IL-4. La intensidad de esta respuesta antiinflamatoria dependerá del predominio de la vía de diferenciación celular que se establezca entre los linfocitos Th0 ya sea a linfocitos Th1 (proinflamatorios) o Th2 (antiinflamatorios), esta diferenciación está mediada por diversos factores como el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo y el lugar de la infección, pero entre ellos la presencia de citocinas dominantes puede determinar el proceso (IL-2 para Th1 e IL-4 para Th2).

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Entre sus actividades se encuentra la supresión de IFN- γ por parte de los linfocitos T cooperadores y las células NK, la supresión de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) por los monocitos, al mismo tiempo que estimula la producción de IL-1ra. Los enfermos con choque séptico presentan niveles elevados de IL-10 que son independientes de la presencia o no de infección documentada, correlacionados con

la presencia de bacteriemia y con la gravedad del choque por escala APACHE II. Aunque tanto la IL-10 como el TGF- β actúan como citocinas antiinflamatorias y ayudarían a controlar la sepsis, este efecto puede desencadenar un estado de inmunosupresión, evolucionar de un estado de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a respuesta sistémica contrainflamatoria (CARS) y finalmente a inmunosupresión y muerte, fenómenos de un amplio espectro de respuesta englobados en el llamado síndrome de CHAOS.^{4,9,12-19}

Dentro de los mecanismos contrarreguladores se desencadena la apoptosis, ésta se produce en los linfocitos B, células T CD4, células dendríticas y células epiteliales gastrointestinales, la cual facilita la producción de citocinas antiinflamatorias que dificultan o disminuyen la respuesta al patógeno, de forma secundaria hay disminución en la producción de anticuerpos, en la activación de los macrófagos y bloqueo en la presentación de antígenos. La apoptosis generalizada se desencadena por falla del sistema antiapoptótico que lleva a una pérdida de la estructura de la mitocondria y libe-

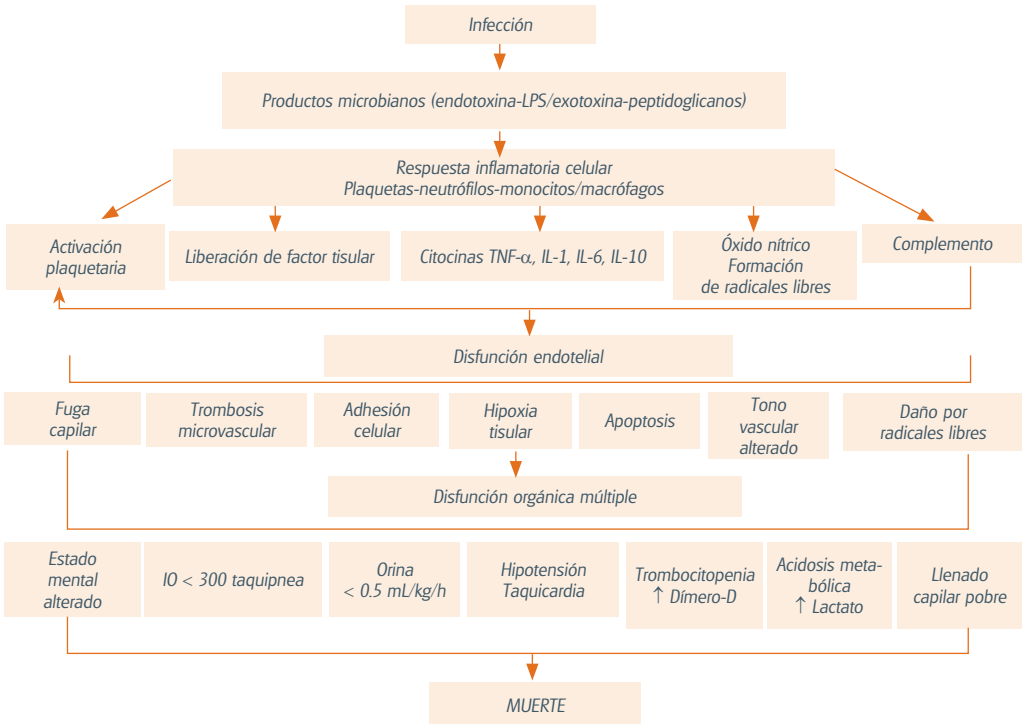


Figura 23.3. Vías para el desarrollo de disfunción orgánica múltiple.

ración de citocromo C y estimulación del factor APAF-1 (*apoptotic protease-activating factor*), o por ligandos que se unen a los receptores de la familia TNF como el TRAIL (*FNT-related apoptosis-inducing ligand*) y el FAS-L. Ambos mecanismos activan la cascada de las caspasas que induce la degradación del material genético y las proteínas celulares estructurales.^{4,9,12-19}

Las manifestaciones clínicas que se observan son secundarias a la activación no controlada de la respuesta inmune, evolucionan en un espectro amplio de manifestaciones, la más grave de ellas es sin duda la DOM, la cual se caracteriza por la disfunción progresiva de varios sistemas orgánicos interdependientes. Por lo tanto, el síndrome es una agrupación de signos y síntomas con una patogenia común y etiología diferente. La DOM representa un continuo de alteraciones en la función orgánica a partir de los patrones fisiológicos (Figura 23.3).

429

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis obstétrica incluyen atención de partos caseros en condiciones no higiénicas, nivel socioeconómico bajo, estado nutricional deficiente, primíparas, anemia, ruptura de membranas prolongadas, parto prolongado, exploración vaginal múltiple durante el parto (más de cinco veces), cesárea, embarazo múltiple, técnicas de reproducción artificial, sobrepeso y maniobras obstétricas.^{11,20} El factor de riesgo independiente de infección posparto es la cesárea, con una tasa de endometritis en cesáreas de urgencia de 28.6% comparada con la cesárea electiva de 9.2%.²¹

Infecciones relacionadas con el embarazo

Los cambios relacionados con el embarazo en la vía urinaria (dilatación ureteral, presión del útero grávido sobre la vejiga, el reflujo vesicoureteral y el aumento de la presión intravesical) predispone al desarrollo de pielonefritis. La alteración del pH y el incremento del glucógeno durante el embarazo normal predispone al paciente a corioamnioitis y aborto séptico. La estasis gástrica debido al tiempo gástrico prolongado predispone a neumonía.¹⁴

Infecciones no relacionadas con el embarazo

La infección por VIH, el asma, uso de cocaína, fibrosis quística y el abuso de etanol se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía durante el embarazo.¹⁵ Los factores de riesgo para neumonía por varicela incluyen historia de tabaquismo (previo o actual), segundo o tercer trimestre del embarazo o la presencia de > 100 vesículas. El mayor riesgo de neumonía viral o fúngica durante el embarazo puede estar asociado con la reducción de la actividad de los linfocitos citotóxicos.¹⁶

Infecciones adquiridas en la UCI

430

Los factores de riesgo para infecciones adquiridas en UCI incluyen la presencia de comorbilidades, mal estado nutricional, colocación de vías invasivas, ventilación invasiva, heridas abiertas, procedimientos invasivos e inmunosupresión. Los factores de riesgo para neumonía asociada con ventilación mecánica incluyen transfusiones múltiples, intubación prolongada, posición supina y las políticas deficientes de control de infecciones.¹⁴

Tratamiento

En el manejo de las infecciones durante el embarazo se debe considerar a dos pacientes: la madre y el feto. La circulación uteroplacentaria carece de la característica de autorregulación. Por eso la descompensación hemodinámica materna resulta en el rápido inicio de la hipoxia o acidemia fetales. Una reanimación materna efectiva es la clave para optimizar el nacimiento fetal. Así, el manejo se debe centrar en restaurar o preservar la vía aérea, la respiración y la circulación materna. Las guías de manejo de la campaña “sobreviviendo a la sepsis” (SSC; véase el Capítulo 19) son ampliamente utilizadas por intensivistas en el manejo de la sepsis y el choque séptico.¹⁷

Tratamiento temprano dirigido por metas

Los principios del tratamiento temprano dirigido por metas (objetivos) implica el reconocimiento temprano de la sepsis y la aplicación

de estrategias de reanimación para mejorar la precarga cardiaca, la poscarga y la contractilidad a fin de equilibrar el aporte con la demanda de oxígeno sistémico. Los objetivos específicos están dirigidos a asegurar una adecuada perfusión celular y, por lo tanto, la prevención de la disfunción de órganos. Rivers¹⁸ aleatorizó pacientes sépticos de forma prospectiva para recibir tratamiento temprano dirigido por metas o el tratamiento estándar. El tratamiento temprano dirigido por metas incluye la reanimación hídrica (cristaloides o coloides) para lograr una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg. Si los líquidos por sí solos no restauran la presión de perfusión, se agregan agentes vasopresores para mantener una PAM de 65 a 70 mm Hg. La SvO₂ fue monitoreada y mantenida por encima de 70%. Esto se logró mediante hemotransfusión de paquetes globulares (hasta un hematocrito \geq 30%) y el apoyo inotrópico en caso necesario. En el grupo de atención estándar, la SvO₂ control no guiaba el tratamiento.

El tratamiento temprano dirigido por metas durante las primeras 6 h posteriores al ingreso demostró una reducción significativa de la mortalidad de 16% en comparación con la atención estándar. Las pacientes embarazadas fueron excluidas de este estudio y, por lo tanto, la utilidad del tratamiento temprano dirigido por metas necesita ser confirmado en este grupo de pacientes. Además, los criterios de valoración fisiológica durante el embarazo deben ser determinados. Tanto una PVC y una SvO₂ bajas indican alteración entre suministro y la demanda de oxígeno, o deterioro miocárdico. A pesar de que la SvO₂ es un parámetro valioso (cuando está anormal), puede estar dentro de rangos normales durante la sepsis grave. Sin embargo, el monitoreo de SvO₂ y la implementación del tratamiento temprano dirigido por metas pueden mejorar el manejo y desenlace del paciente.

Líquidos

Los pacientes suelen tener depleción del volumen intravascular y, por consiguiente, requieren de grandes volúmenes de líquidos durante la reanimación. Los cristaloides y coloides son igualmente eficaces.¹⁹ El estudio SAFE comparó albúmina al 4% con solución salina normal para el manejo de pacientes en estado crítico.²² Se demostró que no hubo diferencias significativas en los resultados (mortalidad a 28 días) con el uso de cualquiera de los agentes. El

análisis de subgrupos mostró una tendencia de reducción en mortalidad asociada con el uso de albúmina en comparación con solución salina normal en la sepsis grave (RR 0.87, p 0.09).

Hay pocas pruebas basadas en la literatura, en relación con el volumen adecuado durante la reanimación hídrica de pacientes críticamente enfermos. La PVC y la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar reflejan la presión de retorno de la aurícula derecha y la arteria pulmonar, respectivamente. Tampoco es factor predictivo de la precarga o de la función cardiaca, sobre todo en el escenario de una distensibilidad ventricular alterada (lo que ocurre con sepsis). El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo parece ser un mejor indicador de la precarga, pero no es fácil de medir. A pesar de las limitaciones de la PVC, aún es la herramienta más utilizada como guía en la reanimación hídrica, por su practicidad y accesibilidad. Lo importante es realizar mediciones seriadas y conocer sus limitaciones.

Aproximadamente la mitad de las pacientes hemodinámicamente inestables en la UCI son sensibles al manejo hídrico, es decir, incrementarán su gasto cardiaco después del tratamiento hídrico.²³ Esto se explica por la forma de la curva de Starling-Frank que se relaciona con el volumen de eyección y la precarga cardiaca. Más allá de la rama ascendente, la curva de Starling alcanza una meseta, la administración de líquidos adicionales puede ser perjudicial, lo que lleva a una sobrecarga del ventrículo derecho y/o edema pulmonar. Por lo tanto, es necesario identificar a los pacientes respondedores de líquidos. La evaluación del volumen intravascular mediante el análisis de las variables estáticas (PVC, PAP) no es confiable. Como no existe una relación lineal entre el volumen intravascular y la presión de llenado, el volumen intravascular puede ser insuficiente o excesivo sobre una amplia gama de presiones del corazón derecho.

Las recomendaciones actuales acerca de la evaluación de la respuesta al volumen en estado de choque incluyen las siguientes:

- *La evaluación de la precarga por sí sola no puede utilizarse para predecir la respuesta a los líquidos*
- *Los valores bajos de PVC, PAP, presión de la aurícula derecha y los volúmenes ventriculares indican una reanimación inmediata con líquidos con un cuidadoso control*
- *La exposición a líquidos o una prueba pasiva de extensión de piernas son recomendadas*

- *Otras medidas dinámicas (variación de la presión de pulso, cambios del flujo aórtico en la variación de la presión sistólica, el colapso de la vena cava y la prueba de variación respiratoria sistólica) no se recomiendan de forma rutinaria en estados de choque*
- *El monitoreo del gasto cardiaco o la evaluación por ecocardiografía son recomendados si hay evidencia clínica de insuficiencia ventricular y choque persistente a pesar de la reanimación con líquidos adecuados*

Los pacientes sépticos se caracterizan por choques hipovolémico, cardiogénico y distributivo. El tratamiento con líquidos por lo general se traducirá en un estado hiperdinámico y un gasto cardiaco normal/elevado. Una vez que se logra la restauración de una precarga adecuada y a pesar de eso se mantiene la hipotensión, se atribuye a la reducción de la resistencia vascular sistémica y la contractilidad ventricular. Las recomendaciones actuales de manejo son las siguientes:

- *El inicio temprano de la reanimación*
- *Los cristaloides o coloides pueden utilizarse*
- *La meta de PAM > 65 mm Hg, PVC de 8 a 12 mm Hg y diuresis > 0.5 mL/kg/h*
- *Los criterios de valoración sugeridos de la reanimación con líquidos: lactato < 1, SvO₂ > 65%, ScvO₂ > 70% y un gasto cardiaco adecuado*

La venodilatación asociada y la fuga capilar concurrente requieren reanimación agresiva con líquidos durante las primeras 24 h del tratamiento. Los ingresos de líquidos (que puede ser de 6 a 10 L de cristaloides o coloides 2 a 4 L) siempre superarán a los egresos durante este periodo.

Control del foco infeccioso

El reconocimiento temprano y la implementación de medidas agresivas para erradicar el foco de la sepsis son de suma importancia en su tratamiento. Esto incluye estrategias médicas (antibióticos) y quirúrgicas (drenaje de abscesos, desbridamiento del tejido necrótico o la extracción de dispositivos infectados). Deben iniciarse antibióticos de amplio espectro tan pronto como sea posible (preferiblemente dentro de la primera hora de la sospecha de infección). El retraso de varias horas en el inicio de los antibióticos ha demostrado tener un efecto adverso sobre los desenlaces del paciente. La elección del antibiótico es sugerido por la prevalencia y los patrones de susceptibilidad del

hospital, es importante para desescalar el tratamiento tan pronto como el agente causal y su perfil de susceptibilidad se identifican. Esto ayudará a prevenir la aparición de organismos resistentes. En el paciente prenatal, antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y los macrólidos son generalmente seguros, desde una perspectiva fetal. El cloranfenicol y las tetraciclinas deben evitarse.

Ventilación mecánica

La ventilación mecánica (VM) se asocia con barotrauma y volutrauma. El estudio ARDS Network, donde compararon la ventilación con volumen corriente bajo (6 mL/kg con la limitación de picos de presión a 30 cm H₂O) vs. la ventilación con volumen corriente convencional (12 mL/kg), demostró un beneficio significativo en la mortalidad del primer grupo.²⁴ Una estrategia de ventilación con protección pulmonar (volumen corriente bajo, presión espiratoria final positiva de moderada a alta, con la limitación de la presión máxima de 30 cm H₂O y la hipercapnia permisiva) ahora se practica, en general, en pacientes de la UCI. La hipercapnia permisiva no es perjudicial, siempre que se realice gradualmente, la presión intracraneal no esté elevada y no haya acidosis metabólica grave.

La oxigenación fetal disminuye con una saturación materna < 90%.²⁵ Esto corresponde a una presión arterial de oxígeno (PaO₂) de 65 mm Hg. Por lo tanto, se recomienda que la PaO₂ materna debe mantenerse de 60 a 70 mm Hg con la fracción más baja posible de oxígeno inspirado (FiO₂). Los protocolos de destete se utilizan con el fin de reducir la duración de la VM. El paciente debe ser colocado en posición semifowler (elevación de la cabecera de la cama a 45°) a fin de reducir el riesgo de neumonía asociada con ventilación mecánica. En el paciente prenatal, se sugiere la inclinación lateral izquierda para prevenir la hipotensión supina.

En pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), se debe lograr una PaO₂ de 60 a 70 mm Hg, FiO₂ < 0.6 y saturación > 90%. Las medidas de reclutamiento no han sido evaluadas durante el embarazo.

Control glucémico

Los pacientes en estado crítico por lo general se encuentran en un estado hipermetabólico. La respuesta sistémica a menudo se correlaciona

con la gravedad de la lesión primaria. La reducción de los niveles de insulina, la elevación de hormonas contrarreguladoras, la ausencia de ejercicio estimulan la absorción de glucosa en el músculo esquelético (debido a la inmovilización); el apoyo nutricional, la administración de catecolaminas y fármacos (> 4 mg/kg/min dextrosa, corticoesteroides) resultan en un estado hiperglucémico. Hasta hace poco, se creía que la aparición de hiperglucemia inducida por estrés en el paciente crítico era en gran parte fisiológica y confería protección de órganos. El estudio aleatorio y controlado realizado por Van Den Berghe *et al.* demostró una reducción significativa de la mortalidad con un estricto control glucémico (80 a 110 mg/dL) en comparación con el control glucémico tradicional. Cabe señalar que no se incluyeron pacientes embarazadas. La incidencia de hipoglucemia fue de 5%.²⁶

El control metabólico es parte fundamental en los pacientes graves, por lo que se recomienda un control glucémico no tan estricto que permita mantener una glucemia dentro de rangos de seguridad posterior a una reanimación adecuada. En la paciente obstétrica grave se recomienda mantener una glucemia entre 90 y 140 mg/dL y posterior a la interrupción del embarazo entre 110 y 180 mg/dL.

Esteroides

La administración de esteroides en dosis fisiológicas (hidrocortisona 50 mg cada 6 h por vía intravenosa y fludrocortisona 0.1 mg por vía enteral al día) en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa (identificada por la imposibilidad de aumentar los niveles de cortisol basal tras la administración de ACTH) ha demostrado mejorar los desenlaces de pacientes con sepsis grave,²⁷ constituye la base de la recomendación de su uso. La aparición y la definición de insuficiencia suprarrenal relativa en el choque séptico es un tema muy debatido, así como lo es el uso de esteroides. El riesgo de infección y la hiperglucemia después de la administración de esteroides en la paciente embarazada también necesita ser evaluado.

Proteína C activada recombinante

La proteína C activada recombinante ha demostrado un beneficio en la supervivencia en sepsis grave.²⁸ La proteína C activada tiene propiedades antitrombóticas, profibrinolíticas y antiinflamatorias que confieren una disminución de la mortalidad de 6.1%. Las prin-

cipales indicaciones son una puntuación APACHE II \geq 25 puntos o disfunción de dos o más órganos.

La proteína C activada recombinante no está contraindicada en el embarazo, pero su papel en las pacientes obstétricas necesita mayor evaluación.

Otras estrategias terapéuticas

- *Tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular o dosis bajas de heparina no fraccionada*
- *Profilaxis de úlceras por estrés*
- *Nutrición enteral precoz*

Parto

Se recomienda la vigilancia fetal para embarazos viables. En pacientes sin infecciones relacionadas con el embarazo, el parto se recomienda sólo para indicaciones obstétricas. La vía del parto no se ha demostrado que mejora la fisiología materna y los resultados.

436

Conclusiones

La sepsis es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, por lo que se requiere de la implementación de estrategias dirigidas a la prevención, diagnóstico temprano y manejo oportuno de las infecciones, con el objetivo de impactar en la evolución y pronóstico de la paciente obstétrica grave.

Guía rápida para el manejo del paciente con sepsis

La Guía SSC (*Surviving Sepsis Campaign*) recomienda una serie de intervenciones basadas en la evidencia científica para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente con sepsis.¹⁹

El manejo se divide en dos fases:

I. Fase de reanimación

Se recomienda la implementación de paquetes terapéuticos (*bundles*) dentro de las primeras 6 h de ingreso a la unidad hospitalaria.

II. Fase de mantenimiento

Se recomienda continuar con la implementación de paquetes terapéuticos (*bundles*) dentro de las primeras 24 h de ingreso a la unidad hospitalaria.

El manejo de la paciente con sepsis obstétrica se recomienda en paquetes terapéuticos ya que en un grupo de intervenciones cuando se aplican en conjunto, tienen mejor resultado que cuando se implementan de manera individual.

[Véase el Capítulo 19 para información en detalle sobre la Guía SSC.]

Referencias

1. Mabie WC, Sibai BM. Treatment in an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1-4.
2. Lapinsky SE, Kruczynski K, Seaward GR, Farine D, Grossman RF. Critical care management of the obstetric patient. *Can J Anaesth.* 1997;44:325-9.
3. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest.* 2001;120:1271-7.
4. Quah TC, Chiu JW, Tan KH, Yeo SW, Tan HM. Obstetric admissions to the intensive therapy unit of a tertiary care institution. *Ann Acad Med Singapore.* 2001;30:250-3.
5. Briones GJ, Díaz de León PM, Meneses CJ. Estrategias para reducir la mortalidad materna hospitalaria en el Estado de México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;11:16-24.
6. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Das Neves AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest.* 2007;131:718-24.
7. Leung NY, Lau AC, Chan KK, Yan WW. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the Intensive Care Unit: a 10-year retrospective review. *Hong Kong Med J.* 2010;16:18-25.
8. Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2010;36:1465-1474.
9. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
10. Paruk F. Infections in obstetrical critical care. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22:865-83.

11. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62:393–9.
12. Gosain A, Gemelli RL. A primer cytokines. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:7-12.
13. Tschakowsky K, Lehnert N, Kaul M. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Critical Care Medicine.* 2000;28:1229-1332.
14. Paruk F. Infection in obstetric critical care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2008;22:865–83.
15. Munn MB, Groome LJ, Attebury JL, Baker SL, Hoff C. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 1999;8:151–4.
16. Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;57:39–46.
17. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858–73.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
20. Kramer HMC, Schutte JM, Zwart JJ, Schuitemaker NW, Steegers EA, Van Roosmalen J. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol.* 2009;88:647-53.
21. Smail FM, Gyte GML. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for pre-venting infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007482
22. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh H J, Norton R. A comparison of albumen and saline for resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–56.
23. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000–8.
24. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: the Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
25. Maccato M. Respiratory insufficiency due to pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991;18:289–99.
26. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.

27. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862–71.
28. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344: 699–709.

DISFUNCIÓN NEUROENDOCRINA EN SEPSIS

Patricia Estévez Sánchez

24

Introducción

441

A través de la evolución, el organismo humano ha desarrollado mecanismos de defensa natural para enfrentar y sobrevivir a una gran diversidad de perturbaciones biológicas impuestas por agresión a los sistemas,¹ dichos mecanismos consisten en una respuesta donde los sistemas biológicos proporcionan una rápida adaptación al estrés; a esto se le conoce como *alostasis*. En un intento para mantener la homeostasis, esta adaptación consiste en una respuesta catabólica diseñada para incrementar la disponibilidad de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos para servir como sustratos de energía a órganos vitales como el cerebro y el sistema inmune. Esta respuesta se considera imprescindible para la supervivencia, ocurre en gran medida independiente de la ingesta alimentaria y el tipo de enfermedad subyacente, y es evocada de forma predominante dentro del eje hipotálamo-hipófisis, con activación de los sistemas nervioso autónomo y neuroendocrino, principalmente. Cuando la *alostasis* es ineficaz, inadecuada o el agente que la provoca se prolonga, el organismo no logra una correcta adaptación, lo que se define como *carga alostática*.²

Además de la activación de los sistemas neuroendocrino y autónomo, se activan los sistemas inmune y metabólico, los cuales entran rápidamente en equilibrio si el estrés disminuye de forma inmediata, mientras que si el estrés es sostenido, el equilibrio inmediato se pierde, lo que conduce a descompensación y desajuste de esos sistemas con el desarrollo de enfermedades. Si el estrés es repetido, existe cierto grado de desgaste, esto se conoce como *carga alostática repetida*.²

Sepsis

La sepsis es una de las situaciones más estresantes que enfrentan los seres humanos y animales por igual. La rapidez con la que un organismo responde depende de la genética, factores de desarrollo y experiencia. En general, la mayoría de los pacientes presentan una respuesta predecible durante el estrés agudo desencadenado por la sepsis, la cual se basa en el grado de estrés.³

El estrés relacionado con la sepsis se caracteriza por ser sostenido hasta que la fuente ha sido eliminada, mientras que los cambios metabólicos/endocrinos relacionados con el estrés reflejan un perfil temporal, es por ello que si el estrés no disminuye, puede establecerse un caos metabólico, siendo la respuesta del huésped el determinante más importante en este escenario.

Algunos de los cambios son adaptables para amortiguar el estrés y proteger a los tejidos del catabolismo, mientras que otros son la consecuencia de los efectos de factores como toxinas y citocinas liberadas durante la infección/sepsis; alternativamente, los cambios pueden ser consecuencia de tratamientos como terapia antifúngica, en particular en pacientes inmunocomprometidos.³

Respuesta inflamatoria

Las interacciones entre agentes patógenos y las células huésped activan las cascadas inflamatorias y de coagulación, esta activación conduce a la liberación de mediadores solubles que afectan el endotelio y adicionalmente activan otras células inflamatorias, por lo que el proceso se autoperpetúa.⁴ Los macrófagos tisulares, monocitos, otras células mieloides y en cierta medida, las células endoteliales, contribuyen a la respuesta celular observada en la sepsis. Después de un estímulo inflamatorio, estas células responden como una primera línea de defensa.⁵

Sistema neuroendocrino

Por consiguiente, los mediadores proinflamatorios y células inmunes en una compleja interacción con el sistema nervioso autónomo activan a la glándula hipófisis. Este proceso de activación de los sistemas nervioso autónomo y neuroendocrino consume energía por lo que los almacenes y disposición de ésta, en forma de nu-

trientes, determinan la amplitud de la respuesta de los tejidos que se enfrentan al estrés. Así, en pacientes en estados de disglucemia, como diabetes, los tejidos pueden estar hambrientos en coexistente insulopenia o resistencia de insulina a pesar del exceso de glucosa (energía) en la circulación. En conjunción con los sistemas neuroendocrino y nervioso autónomo, el sistema cardiovascular trata de estabilizar el cambiante estado del organismo, este paradigma puede ser fácilmente aplicado por otros sistemas concurrentes.⁶

Las fases aguda y crónica de las enfermedades críticas son asociadas con alteraciones endocrinas distintas. Las adaptaciones endocrinas agudas para el estrés grave de la enfermedad crítica comprenden una función adenohipofisiaria activada, que se considera benéfica para la supervivencia. Durante la fase prolongada de la enfermedad, esas adaptaciones desaparecen o disminuyen, y se caracterizan por una reducción de la secreción pulsátil de diferentes hormonas de la adenohipófisis y el llamado síndrome de desgaste. La respuesta endocrina/metabólica prolongada o crónica al estrés es diferente de la respuesta aguda y podría no ser adaptable, en la fase prolongada de enfermedades críticas, los mecanismos de defensa endocrina pueden cambiar o fallar inminentemente.¹ Cuando hay apoyo orgánico como la ventilación mecánica y el reemplazo renal, las enfermedades entran a una fase crónica, entonces el hipermetabolismo evoca una pérdida sustancial de masa magra con la subsecuente disfunción o falla para la recuperación de los sistemas orgánicos vitales.¹

Respuestas neuroendocrinas y metabólicas

- *Activación y depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal*
- *Respuesta de prolactina*
- *Respuesta de HC (hormona de crecimiento) bifásico*
- *Depresión de gonadotropinas e hipogonadismo*
- *Respuesta secretora de vasopresina bifásica (Cuadro 24.1)¹⁰⁸*
- *Depresión de hipófisis-tiroides*
- *Trastornos metabólicos (disglucemia)*
- *Desórdenes de equilibrio Na^+/K^+ , hipofosfatemia, hipocalciemia e hipomagnesiemia³*
- *La respuesta hormonal al estrés incluye elevación de la concentración de catecolaminas, ACTH, cortisol y hormona del crecimiento, modificación de prolactina, disminución de gonadotropinas, así como reducción en la concentración de tiroxina (T4), triyodotiro-*

Cuadro 24.1. Cambios endocrinológicos en fases agudas y crónicas de enfermedades críticas.¹⁰⁸

Hormona	Aguda	Crónica
Eje somatotrófico	Alto	Bajo
Pulsatilidad de HC	Bajo	Alto
IGF 1	Bajo	Muy bajo
Eje tiroideo		
TSH pulsátil	Alto o igual	Bajo
T4	Alto o igual	Bajo
rT3	Alto	Alto o igual
Eje gonadotrófico		
LH pulsátil	Alto o igual	Bajo
Testosterona	Bajo	Muy bajo
Eje hipófisis-suprarrenal		
ACTH	Alto	Bajo
Cortisol	Muy alto	Alto, igual o bajo
Eje lactotrófico		
Prolactina pulsátil	Bajo	Bajo

444

nina (T3), concentración de TSH y un incremento en los niveles de T3 inversa (síndrome eutiroideo enfermo), con repercusión a nivel hemodinámico, metabólico y acido-base.⁷

Vasopresina

Los estudios clínicos y experimentales indican que en la primera fase de la sepsis pueden encontrarse niveles elevados de vasopresina en el plasma, lo que puede ayudar a restablecer la presión arterial que tiende a disminuir, debido a las citocinas y óxido nítrico (NO).⁸ Sin embargo, en la fase tardía, cuando la hipotensión debería estimular la secreción de vasopresina, los niveles plasmáticos pueden ser inapropiadamente bajos, esto se considera consecuencia deletérea de una respuesta anormal de la hipófisis, lo que contribuye a la progresión de la sepsis, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.^{9,10} Una evidencia creciente sugiere que los leucotrienos desempeñan un papel importante en la septicemia. Las neuronas vasopresinérgicas tienen un alto contenido de sintasa de *cis*-leucotrieno C4 (LTC4), una enzima crítica en la síntesis de

cis-leucotrieno que puede desempeñar un papel en la regulación de la secreción de vasopresina. Aún no está claro el papel de esta enzima sobre la arginina vasopresina (AVP) en la liberación durante la sepsis.⁹

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento o somatotropina estimula el crecimiento corporal y el metabolismo directa e indirectamente a través de la estimulación del IGF-1. La hormona del crecimiento es liberada de los somatotropos de la glándula hipófisis en pulsos, bajo el control de la hormona liberadora, e inhibida por la somatostatina. La grelina es un ligando endógeno del receptor de la hormona del crecimiento, el cual se origina en tejidos periféricos como el estómago y el hipotálamo, y está implicado en la regulación fisiológica de la secreción pulsátil de HC. En pacientes críticamente enfermos la secreción de HC está profundamente alterada, con cambios que dependen de la duración del estrés, incrementándose agudamente en respuesta al estrés y enfermedad, coexistiendo con resistencia periférica subyacente lo que conduce a bajos niveles de su molécula efectora periférica principal, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y a disminución de la proteína transportadora de HC e IGF.¹¹⁻¹⁴

445

Los hallazgos de una respuesta anabólica disminuida en pacientes agudos y la reducción de la expresión de genes de receptor HC en músculo e hígado en situaciones de estrés, apoya la administración de dosis regulares de HC recombinante,¹⁵ sin embargo, la resistencia a la HC después de una enfermedad aguda parece beneficiosa,¹⁶ dado que estos cambios endocrinos son presumiblemente elegidos por la naturaleza para sobrevivir a la agresión física; por ello no es necesaria la intervención endocrina en la situación aguda. Cuando la enfermedad crítica es prolongada (después de 5 a 7 días) la liberación de HC se reduce sustancialmente y, en esta etapa, se correlaciona de forma positiva con las concentraciones bajas de IGF-1. En particular la cantidad de HC que se libera en cada pulso está suprimida y esa reducción en la amplitud del pulso está relacionada con la baja de IGF-I. Las alteraciones neuroendocrinas parecen estar localizadas en el hipotálamo. La GH recombinante no se recomienda en el tratamiento de los pacientes críticos.¹² Existe una recuperación de la capacidad de respuesta de HC en la fase pro-

longada de enfermedad crítica. Otros ejes de la hipófisis anterior se inactivan de manera similar en la enfermedad crítica.¹⁷

Prolactina

Inicialmente los niveles de prolactina se incrementan, y luego disminuyen a medida que entra en el estrés fase crónica; no hay evidencia real de cambios sustanciales de esta hormona, en la respuesta a la sepsis.¹³

Sepsis y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

446

El eje hipófisis-suprarrenal está vinculado estrechamente con la respuesta inflamatoria del huésped. Durante la infección, los productos bacterianos y virales como lipopolisacáridos (LPS, componentes de la membrana externa de las bacterias gramnegativas) causan liberación de citocinas que viajan al cerebro, pero también inducen citocinas como la IL-1 dentro de las neuronas en el cerebro, las cuales pueden libremente difundir dentro de la hipófisis debido a la ausencia de barrera hematoencefálica. De manera conjunta varias citocinas como IL-2 e IL-6,¹⁸ IL-10 e IL-13 son producidas por las células de la glia, hipófisis y glándula pineal.

La IL-2 por estimulación de neuronas colinérgicas,¹⁹ conduce a activación de sintetasa de óxido nítrico y liberación de NO, así como la difusión de éste dentro de las neuronas secretoras de hormona liberadora de corticotropina (CRH), con lo que se libera esta última²⁰ e interacciona con interneuronas colinérgicas en el núcleo parvocelular.²¹ El eje neural también participa en la activación de la liberación de CRH. En resumen, las citocinas son capaces de actuar directamente en la hipófisis para estimular la síntesis y liberación de corticotropina.²²

La liberación de citocinas inflamatorias en respuesta a patógenos infecciosos y/o a la lesión del huésped conduce a SIRS y al síndrome DOM.¹⁰³ La IL-6 es un importante mediador en el choque séptico y ha sido reconocido desde hace tiempo para predecir la enfermedad y evolución de la sepsis.²³

Datos recientes apoyan el papel del nervio vago eferente como regulador negativo de la actividad mediadora sistémica proinflamatoria durante la inflamación por un efecto de su principal neurotransmisor, acetilcolina, sobre su receptor colinérgico alfa.²⁴ La estimula-

ción de dicho receptor con un agonista reduce la respuesta mediadora proinflamatoria ocasionada por LPS en humanos sanos.²⁵

En el contexto de enfermedad crítica, los cambios en la concentración de hormonas y metabolismo se vuelven de difícil interpretación y dificultan el manejo.

La magnitud de la activación del eje hipófisis-suprarrenal es proporcional a la severidad del estrés. Como parte de la respuesta de estrés agudo, la CRH hipotalámica aumenta la liberación de ACTH hipofisiaria, la que su vez aumenta los niveles de cortisol en sangre por la liberación de glucocorticoides de la glándula suprarrenal. Además de mayor liberación, el cortisol circulante aumenta sustancialmente, por disminución de la proteína de unión de cortisol y de albúmina como respuesta al estrés y la enfermedad. El aumento en el cortisol se relaciona con la gravedad de la enfermedad y es crucial para la supervivencia.

Estos niveles altos pueden contribuir a un cambio en los hidratos de carbono, grasas y proteínas, produciendo energía, además tienen impacto significativo sobre la inmunomodulación y preservación de la reactividad vascular adquiriendo ventajas hemodinámicas por la retención del líquido intravascular, aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, aumento vasopresor y respuesta inotrópica por las catecolaminas, principalmente de la norepinefrina, lo que preserva la perfusión de órganos vitales. La preexposición a corto plazo en seres humanos sanos, ya sea a epinefrina o corticoesteroides antes de la inyección de LPS, tiene fuertes efectos antiinflamatorios sobre la cascada de las citocinas, previniendo una respuesta inmune excesiva, mientras que la adrenalina ejerce un fuerte efecto anticoagulante.²⁶

447

Insuficiencia suprarrenal relativa

El hipoadrenalismo funcional o relativo de las enfermedades críticas se da sin el antecedente de una lesión estructural del eje hipófisis-suprarrenal. Es posible que las citocinas circulantes y otros productos puedan conducir a la supresión de la producción/liberación de corticotropina y consecuente hipocortisolemia. Alternativamente, algunos mediadores pueden conducir a un estado de resistencia periférica a los glucocorticoides.²⁴ Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen deshidratación, fiebre, debilidad, coma, y otros, sin embargo hay que considerar que pueden ser enmascarados por la sedación en la UCI, por lo que la inestabilidad

hemodinámica o choque refractario aunado a trastornos electro-líticos completan el cuadro clínico y crean un diagnóstico probable de insuficiencia suprarrenal. Otros datos como hipoglucemia o eosinofilia pueden plantear la sospecha, pero no se observan consistentemente en pacientes en UCI. La confirmación del diagnóstico requiere pruebas de laboratorio.¹

A pesar de que el cortisol libre puede utilizarse para diagnosticar insuficiencia suprarrenal en sepsis, la utilidad de la medida del cortisol libre no es superior a los niveles de cortisol total. El argumento que se establece para el uso de cortisol libre en plasma es basado sobre la reducción observada en la albúmina plasmática y la globulina unida a cortisol (GUC) durante las enfermedades críticas (éstos normalmente se unen a 20 y 70% de cortisol, respectivamente).¹⁰² Otra dificultad con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal surge de la falta de puntos de corte diagnósticos para los niveles de cortisol, sin embargo se considera que un nivel de cortisol sérico basal de 15 µg/dL puede ser insuficiente en pacientes en la UCI,^{24,27,28,102} por lo que en algunos casos se sugiere la prueba corta de corticotropina. Un incremento de cortisol menor de 9 µg/dL después de la administración de 250 µg de tetracosactrin ha sido generalmente aceptado para diagnóstico compatible de insuficiencia suprarrenal relativa.^{24,27} No obstante, esos valores son arbitrarios y a la fecha no han sido completamente validados por evidencia clínica. Este problema diagnóstico hace polémico el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal permanente

A medida que el estrés de la sepsis progresa, hay una saturación de la activación del eje, que conduce a una insuficiencia suprarrenal permanente en pacientes críticamente enfermos.⁷ La hipofunción suprarrenal puede resultar en una abrumadora destrucción de sí misma, caracterizada por sangrado/necrosis isquémica o síndrome de Waterhouse-Friderichsen, que se complica por hipoglucemia, hiponatriemia e hiperpotasiemia; es una urgencia médica y necesita ser tratada urgentemente con antibióticos e hidrocortisona. En forma menos severa la infección desencadena la activación del eje seguido por hipocortisolemia. En todos los pacientes, la hipotensión persistente en sepsis, hipoglucemia, hiponatriemia e hiperpotasiemia podrían ser tratadas como insuficiencia suprarrenal a menos que se demuestre lo contrario.²⁴

Así también, la disfunción suprarrenal en el choque séptico podría representar un estado euadrenal enfermo más que una insuficiencia suprarrenal verdadera, y debería ser tratado como tal.²⁹ Esto se explica porque es muy posible que la sensibilidad de los órganos diana a la corticotropina y glucocorticoides en sí mismos puedan estar alterados para proteger al tejido contra estados catabólicos. Esta posición es apoyada por la evidencia de que el receptor glucocorticoide es blanco de toxinas relacionadas con la infección bacteriana.³⁰

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

Las enfermedades graves como la sepsis, a menudo se asocian con alteraciones en las concentraciones de hormona tiroidea, aunque aún quedan aspectos por aclarar. Este estado de anomalías en las pruebas de función tiroidea se suele denominar como síndrome de T3 baja, síndrome eutiroideo enfermo, o síndrome de enfermedad no tiroidea (SENT). Se ha debatido si los cambios en el eje HHT (o HPT) reflejan una respuesta adaptativa o un estado patológico que requiere el reemplazo hormonal.³

La primera anomalía y la más comúnmente observada es una disminución de la triyodotironina total (T3 total) secundaria al bloqueo de la concentración de la acción de desyodasa tipo 1 (5'-monodesyodasa) que cataliza la conversión de la tiroxina (T4) en la periferia, a T3 (la desyodasa tipo 1 se encuentra en el riñón, hígado y músculo) y una caída en T4 total, causada por una disminución, reducción de la afinidad o inhibición de la globulina fijadora de tiroxina (GFT), causada por otros mediadores como citocinas circulantes, o medicamentos como los salicilatos, furosemida, fenitoína y carbamazepina.

Hay varios factores que se han propuesto como posibles candidatos involucrados en la reducción de la actividad de 5'-desyodasa (estado hipocalórico, glucocorticoides endógenos o exógenos, ácidos grasos libres, contrastes yodados, amiodarona y citocinas como el TNF, IL-6, IFN- α , y FN $\kappa\beta$).^{16,31} Aunque el total de los niveles de T3 son reducidos, la conversión de tiroxina a T3 inversa (rT3) se sigue produciendo. Sin embargo, como 5'-desyodasa es una enzima para degradación de rT3, la reducción de su actividad da lugar a una significativa acumulación de rT3.

Algunos medicamentos aceleran el aclaramiento de T4, con lo que reducen significativamente sus niveles circulantes (medica-

oxígeno del lecho esplácnico, imitando el desproporcionado aumento en el consumo de oxígeno esplácnico, visto en la sepsis clínica.^{26,51}

Se ha demostrado producción de glucosa por el lecho esplácnico que aumenta notablemente entre 2 y 6 h después de la exposición a LPS, presumiblemente debido a un aumento de la producción de glucosa hepática. De igual manera, la estimulación de la producción endógena de glucosa se ha asociado con un aumento en la captación esplácnica de lactato, glutamina, aminoácidos y alanina, todos importantes precursores para la gluconeogénesis.²⁶ De esta forma la hiperglucemia es en gran medida una consecuencia de la lipólisis y de la glucólisis muscular asociada temporalmente con glucogenólisis hepática y neoglucogénesis. Así, en el estado de choque, hay aumento por el lactato muscular liberado en la circulación, siendo utilizado por el hígado para producir glucosa por medio del ciclo de Cori.⁵²

De forma agregada, en pacientes críticamente enfermos, varios factores como hipoxia, citocinas y factores de crecimiento pueden antagonizar la protección y sobrecargar de glucosa intracelular a ciertos órganos y tejidos.⁵³ Esto resulta en estrés oxidativo y disfunción de la cadena respiratoria.⁴⁶

Así, la hiperglucemia altera la capacidad del huésped para enfrentar a la infección a través de un impacto adverso en la inmunidad innata, que conduce a reducción de la quimiotaxis y fagocitosis, con reducción de degranulación de neutrófilos⁵⁴ y, por otro lado, a formación de especies reactivas de oxígeno, aumento de la concentración proinflamatoria de citocinas IL-1,^{55,56} IL-6 y TNF- α , y deterioro en la generación de óxido nítrico endotelial.^{30,31}

Además de la producción hepática de glucosa, la hiperglucemia es promovida por presencia de resistencia periférica a la insulina, a través de acciones de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento), y numerosas citocinas, lo que condiciona que inicialmente disminuyan los niveles de insulina o afecten sus acciones a través de mecanismos que involucran receptores de insulina y señalizaciones posreceptor.⁵⁹ Después de la breve hipoinsulinemia, la hiperinsulinemia por incremento de la secreción del páncreas es incapaz para mantener normoglucemia.⁵⁴

Es probable que el efecto tóxico directo se dificulte en aquellos tejidos que utilizan la glucosa de forma pasiva, independiente de transportadores de glucosa estimulados por la insulina,¹ como las neuronas, hepatocitos, células tubulares renales y células inmunes. En la hiperglucemia esos transportadores son regulados a la baja, así, las células se protegen de la toxicidad de la glucosa, sin embargo

cuando la sobrecarga de glucosa en neuronas es persistente, causa efectos tóxicos en el SNC y en el sistema nervioso periférico (SNP);⁶⁰ expresión de lo último es la polineuropatía axonal difusa que asociada con sepsis y DOM, retrasa el destete de la ventilación y movilización.⁶¹

En contraste, los músculos esquelético y miocárdico consumen glucosa por intervención de la insulina, por lo que efectos deletéreos pueden subyacer de forma más temprana.⁶⁰

Durante la infección y la enfermedad crítica, la hiperglucemia que ocurre comúnmente y se presenta incluso en aquellos pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, se ha asociado de forma independiente con aumento de la mortalidad en los pacientes con diabetes no diagnosticada.⁶² Así, los pacientes críticos con diabetes conocida tienen un mejor pronóstico que aquellos que presentan hiperglucemia sin diabetes diagnosticada. Este fenómeno, conocido como la paradoja de la diabetes, es de gran interés.^{59,63}

La concentración de glucosa en sangre a las 6 a.m. es más baja significativamente que el promedio de concentración de glucosa durante las 24 h.⁶⁴ Niveles de glucosa de 200 mg/dL son bien tolerados en pacientes críticamente enfermos.⁶⁵ La prevención de la hiperglucemia con terapia de insulina intensiva reduce infecciones serias por sus propiedades antiinflamatorias, ya que aminora la función de los macrófagos y así puede mejorar el curso de la enfermedad al reducir la incidencia de bacteriemia, episodios sépticos e infección de heridas.⁶⁰

La terapia intensiva de insulina ha mostrado que el incremento del consumo de glucosa en el músculo reduce la gluconeogénesis hepática o glucogenólisis, lo que conduce a disminución de los niveles de glucosa en pacientes críticamente enfermos.⁶⁵ Así también la terapia insulínica en pacientes con diabetes ha mejorado la supervivencia a largo plazo después de un infarto de miocardio y disminuye la tasa de reinfarto, por protección del endotelio y efectos antiinflamatorios, los cuales son cruciales para la regulación de la perfusión miocárdica.⁶⁶ La principal preocupación del tratamiento con insulina es la hipoglucemia, lo que puede causar daño cerebral permanente o complicaciones cardíacas.

Hipoglucemia

En pacientes sépticos es especialmente relevante la presencia de hipoglucemia. La sepsis aumenta aún más el riesgo de hipoglucemia y de variabilidad glucémica.⁶⁷ Krinsley y Grover⁶⁸ indicaron que incluso un solo episodio de hipoglucemia aumentó el riesgo

mentos anticonvulsivos, rifampicina). A pesar de las reducciones en T₃ total y los niveles de T₄, los niveles de hormonas libres se mantienen normales inicialmente. Estos niveles deben interpretarse con precaución, debido a los efectos de alteraciones en las proteínas que pueden dar como resultado tanto sobreestimación como subestimación de los niveles de hormona libre, debido a los cambios en la concentración de unión a proteínas.³²

A pesar de que la medición de T₄ libre por diálisis de equilibrio es el más promocionado y de confianza, esta técnica también es propensa a resultados falsos. Un interesante fenómeno *in vitro*, el efecto de la heparina, puede conducir a aumentos espurios en T₄ libre. La heparina induce la actividad de la lipasa en la sangre, dando lugar a la generación de ácidos grasos libres que luego desplazan a la T₄ de sus sitios de unión en la GFT.³³

De manera paralela con la disminución de las concentraciones séricas de T₄, hay una disminución de la secreción de tiotropina. Una vez más, esto puede ser multifactorial (magnitud de la enfermedad, supresión de los glucocorticoides, la privación de calorías de carbohidratos, el uso de medicamentos como la dopamina, las citocinas, y el compromiso de la actividad biológica de la molécula de TSH debido a la glicosilación).³⁴⁻³⁸

Recientemente, los mecanismos que subyacen a los cambios hormonales que se ven en la SENT se han convertido en algo más claro. Los defectos pueden deberse a efectos de la desnutrición y la reducción de la leptina, que conduce a una disminución de hormona liberadora de tiotropina (TRH) y aumento de la desyodinasas D₂ debido a la actividad de sepsis/inflamación, que causa la generación local de más T₃, lo que conduce a reducciones en las secreciones TRH a nivel del hipotálamo. Las citocinas elaboradas durante la sepsis también suprimen directamente la liberación de TSH. Defectos en la unión de hormona tiroidea en las proteínas se producen debido a cambios en la cantidad, afinidad, e inhibición de la unión, como se comentó anteriormente. Los defectos en la actividad de transporte tisulares y cambios en la desyodación intracelular existen también. Además, las alteraciones en receptores nucleares de hormonas tiroideas y coactivadores se han sugerido.³⁹

A menos que haya una alta sospecha de enfermedad de la tiroides primaria, condiciones preexistentes y una fuerte evidencia clínica como hipotermia, bradicardia, piel seca y derrame en serosas, el tratamiento no es recomendable.⁴⁰

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

El hipogonadismo se ha asociado con enfermedad sistémica aguda y crónica. El estrés sistémico agudo, como se observa en la sepsis, se asocia con reducción marcada y aguda de la función gonadal,⁴¹ debido a un hipogonadismo central en ambos sexos, y es evidente dentro de 24 a 48 horas.⁴²

Esta supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal es proporcional a la gravedad de la enfermedad en los pacientes críticos.³³ La supresión de gonadotropina es consecuencia de la reducción de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para generar el pulso. Este proceso puede ser debido a un aumento de glucocorticoides tanto endógenos como exógenos, a hiperprolactinemia (estrés o relacionados con fármacos), uso de opioides, por posible reducción de la inflamación relacionada con la capacidad de respuesta en kisspeptina,⁴⁴ o bien, a la estimulación de las neuronas GABA y β -endorfinas.⁴⁵⁻⁴⁷

La restauración del eje se puede ver después de la administración de GnRH, demostrando que el hipotálamo es el sitio dominante para la regulación del eje a la baja. La implicación exacta del hipogonadismo agudo está lejos de ser clara. No hay ningún papel establecido para el tratamiento de los pacientes críticos con esteroides sexuales.⁴³

453

Sepsis y metabolismo de la glucosa

Los niveles de glucosa sérica en pacientes graves está modificada por cambios generados por patología intrínseca, por adaptación fisiológica, así como por factores médicos relacionados con la implementación de tratamiento farmacológico y monitoreo.^{48,104} Dada la comprensión de que la sepsis está asociada con la producción abrumadora de mediadores tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, un impacto importante en la estabilidad de la glucosa es esperado.⁴⁹ Las alteraciones a este nivel se expresan como hiperglucemia, hipoglucemia y/o variabilidad glucémica, los cuales ocasionan tanto un daño independiente como aditivo.⁵⁰

Hipoglucemia e hiperglucemia

Se ha determinado que los LPS aumentan el gasto energético en reposo, lo que se acompaña de un aumento en la extracción de

de mortalidad. La falta de monitoreo continuo de glucosa en UCI podría esconder la presencia de hipoglucemia, la cual pudiera estar relacionada con morbilidad.⁵⁰

Son varios los factores reportados que predisponen a la hipoglucemia,⁶⁸ como la sepsis, uso de terapia de reemplazo renal continua con líquido de sustitución basado en bicarbonato, diabetes, disminución nutricional sin ajuste para el uso de insulina y soporte con inotrópicos.⁶⁹

Si la hipoglucemia es severa o prolongada, ésta puede causar daño cerebral permanente debido a que la glucosa es sustrato energético obligado del cerebro porque éste no puede sintetizarla. Cuando disminuyen los niveles de glucosa cerebral se reduce el metabolismo neuronal, comprometiendo la actividad eléctrica y en caso de persistir, puede evolucionar a coma hipoglucémico o muerte.^{69,70} El daño neuronal depende del grado y duración de la hipoglucemia, se han propuesto varios mecanismos involucrados entre los que se encuentran la activación de receptores de glutamato, producción de radicales libres de oxígeno, liberación del zinc neuronal, activación de la poli-(ADP ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) y permeabilidad mitocondrial, que tienen como elemento común el daño oxidativo.⁷¹

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica (VG) se define como la ocurrencia tanto de hipoglucemia como hiperglucemia en las primeras 24 h de admisión a UCI.⁷² Ha sido demostrada como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis.⁹⁶ Puede ser reflejada por la desviación estándar del promedio de los niveles de glucosa.⁷²

El riesgo de VG parece ser independiente de la presencia de hipoglucemia.⁵⁰ Evidencia creciente sugiere el papel de la VG en predecir la mortalidad,⁵⁰ además de ser un factor de riesgo independiente para este desenlace a corto plazo en UCI.^{68,73,105-107}

En un estudio reportado en 2010,⁷³ se encontró mayor mortalidad en pacientes cuya glucosa absoluta era en promedio más alta. La mortalidad fue menor en pacientes con glucosa absoluta promedio baja, de igual manera la variabilidad de glucosa alta, combinada con valores de glucosa promedio alta, fue asociada con altos índices de mortalidad intrahospitalaria, en general en pacientes de UCI. En pacientes con estricto control glucémico, la VG baja pareció protectora, incluso cuando los niveles medios de glucosa se mantuvieron elevados, de esta forma, se demostró que la VG es altamente asociada con muerte en UCI, tanto en rangos altos como bajos de glucosa, alejados de la media.

Desde el punto de vista fisiopatológico, una relación causal puede ser justificada *in vitro*, ya que se ha comprobado a este nivel que la variación de los niveles de glucosa aumenta la apoptosis celular y daño endotelial.⁷⁴ De forma agregada, posiblemente los mecanismos de adaptación celular que son iniciados durante la hiperglucemia constante, son inefectivos cuando la hiperglucemia no es constante sino que varía, explicando otra forma de toxicidad de la variabilidad glucémica.⁷⁵ Así también, un estudio muestra una asociación significativa entre la variabilidad de glucosa y 8-isoprostaglandina-F2 alfa, un marcador de estrés oxidativo y potencial mediador de disfunción orgánica. Esta asociación no se afecta por el número de hemoglobina glucosilada (HbA1c). En los pacientes con sepsis, además, se agregan otros componentes del estrés oxidativo, lo cual empobrece el pronóstico.⁴⁸

En resumen, esto puede ser entendido desde el punto de vista fisiológico porque, como la hiperglucemia, la VG puede contribuir a la mortalidad en la UCI debido al creciente estrés oxidativo, daño neuronal, daño mitocondrial y activación de la coagulación.^{61,76}

Otro mecanismo que podría mediar el daño durante la VG es la presencia de hipoglucemia. Algunos reportes han mostrado una asociación entre hipoglucemia y mortalidad en pacientes en UCI.^{48,77}

Se ha encontrado una reducción de la muerte de 10.1 a 3.6% en pacientes que mantuvieron niveles de glucosa entre 137 y 160 mg/dL. Demostrándose mayor mortalidad en pacientes con niveles bajos (124 mg/dL) o altos (160 mg/dL) de glucosa.⁷³

Trastornos electrolíticos en pacientes críticos

Los trastornos de líquidos y electrolitos en los pacientes gravemente enfermos con sepsis son comunes. La reposición con líquidos en pacientes sépticos depletados de volumen es de suma importancia. Los cambios observados en los electrolitos puede ser una consecuencia de la sepsis, de la enfermedad misma o resultado del uso de medicamentos como antibióticos, antifúngicos, vasopresores u otros medicamentos utilizados en pacientes sépticos. Casi cualquier anomalía puede ser vista:

1. Hiponatriemia/hipernatriemia
2. Hipocalciemia/hipercalcemia
3. Hiperpotasiemia/hipopotasiemia
4. Hipofosfatemia/hiperfosfatemia
5. Hipermagnesiemia/hipomagnesiemia (menos común)⁷⁸⁻⁸⁰

Consideraciones terapéuticas

La intervención terapéutica en los cambios agudos del sistema endocrino por el estrés permanece en controversia, ya que es difícil diferenciar trastornos agudos de crónicos y dilucidar adaptaciones beneficiosas de nocivas, de los sistemas endocrinos y metabólicos de la enfermedad, aunque han sido propuestas varias terapias hormonales.¹

Eje hipotálamo-hipófisis

Según investigaciones recientes, la infusión de péptidos liberadores hipotalámicos son capaces de restaurar el patrón hormonal fisiológico de los ejes somatotrófico, tirotrófico y gonadal, por generación de respuesta anabólica controlada, sin embargo más investigaciones son necesarias para dilucidar si tales intervenciones actualmente mejoran el pronóstico de la enfermedad crítica.¹

Hormona del crecimiento

Las implicaciones del uso de hormona del crecimiento para posibles objetivos de la terapia deben ser cuidadosamente consideradas. Cuando la terapia con hormona de crecimiento fue instituida en pacientes adultos en estado crítico para disminuir el catabolismo, se incrementó la mortalidad.¹⁷

Vasopresina

A pesar de los bajos niveles observados de la vasopresina, ningún caso de diabetes insípida relacionados con la sepsis se presentan en los adultos.⁸¹

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Sin duda, se recomienda el inicio de tratamiento con esteroides intravenosos en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica sometidos a cirugía o trauma.⁸² El uso de esteroides es controversial en otros contextos de insuficiencia suprarrenal. A dosis suprafisiológicas en pacientes seleccionados con sepsis, no se ha visto efecto favorable sobre la morbilidad y mortalidad.

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico, se recomienda ampliamente la realización de la prueba de estimulación con cosintropina (PEC), así, se ha definido como insuficiencia suprarrenal relativa a la falta de incremento de cortisol plasmático, con niveles menores de 9 mg/dL después de altas dosis estándar de la PEC,⁸³ sin embargo sigue en controversia el uso de esteroides en este contexto. Del mismo modo, en pacientes con estados de respuesta inmune exagerada, como sepsis o choque séptico, se ha sugerido la administración de esteroides a dosis altas, sin embargo no ha demostrado aumento en la supervivencia.⁸² Por lo anterior se han generado diversas investigaciones con uso terapéutico de esteroides.

Insuficiencia suprarrenal relativa

457

El uso de hidrocortisona en choque séptico (50 mg por vía intravenosa cada 6 h) más fludrocortisona (50 mg vía oral al día) por 7 días, tuvo una reducción significativa en la mortalidad y duración de terapia de vasopresina demostrada.^{27,82} En choque séptico, la adición de fludrocortisona no resulta con mejora estadísticamente significativa en mortalidad intrahospitalaria. El uso de esteroides se asocia con mayores niveles de glucosa en sangre.⁸⁴ Sin embargo se puede inferir que la terapia con esteroides podría beneficiar probablemente más a pacientes con choque séptico severo (presión sanguínea < 90 mm Hg, en pacientes que no responden a líquido de reanimación y a la administración de vasopresina). Ésta debe de iniciarse preferentemente dentro de las 8 h del inicio del choque. El impacto de fármacos a menudo usados en pacientes seriamente enfermos (etomidato, ketoconazol y fenitoína) debe conducir a la precaución de la interpretación de pruebas dinámicas debido al impacto de estos fármacos sobre la síntesis de glucocorticoides. Por lo general las pruebas de laboratorio usadas podrían ser poco fiables debido a la reactividad cruzada con otros esteroides.⁸⁴

El tratamiento de insuficiencia suprarrenal relativa con hidrocortisona parece mejorar el pronóstico de los pacientes con choque séptico.¹ Aunque esto es arbitrario y a la fecha no ha sido completamente validado por evidencia clínica, se encontraron propiedades moduladoras con la administración de hidrocortisona 100 mg bolo, seguida de 0.18 mg/kg/h por infusión continua IV por 6 días. Se sugiere el inicio de tratamiento en pacientes en choque séptico antes de que los resultados de la prueba con corticotropina estén

disponibles y se debe interrumpir cuando los resultados descarten insuficiencia suprarrenal.²⁷ No hay evidencia de efectos benéficos de altas dosis sistemáticas de terapia de esteroides en sepsis o enfermedades críticas.

Control glucémico

El rigor y grado de control glucémico ha sido un tema de gran interés y controversia. En un artículo pionero publicado en 2001 por Van den Bergh *et al.*,⁸⁵ en el contexto de una unidad quirúrgica de cuidados intensivos, la terapia intensiva de insulina marcó mejoras en la supervivencia, duración de estancia hospitalaria y comorbilidades, al mantener la glucosa en sangre por debajo de 110 mg/dL. En otro estudio realizado por los mismos autores en el escenario UCI médico,⁸⁶ la mortalidad con la terapia intensiva de insulina se incrementó si el paciente pasaba menos de 3 días en la UCI, mientras que aquellos con estancia mayor de 3 días tuvieron mejoras de la morbilidad.⁸⁶ Estudios posteriores han concluido que el control estricto de la glucemia no reduce la mortalidad hospitalaria significativamente, y se asocia con un riesgo importante de hipoglucemia.^{87,88}

Un estudio esperado, el NICE-SUGAR (evaluación de la normoglucemia en cuidados intensivos- Uso del algoritmo de regulación de la glucosa para la supervivencia) mostró que el control intensivo de la glucosa aumenta la mortalidad en adultos en UCI.⁸⁹ Este estudio concluyó, además, que el objetivo de glucosa en sangre de 180 mg/dL o menos resultó en una menor mortalidad que la vista con un objetivo de 81 a 108 mg/dL. La media de diferencia de los niveles de glucosa en sangre por los dos grupos de tratamiento fue de 29 mg/dL. Además, la hipoglucemia grave se observó con mayor frecuencia en los grupos intensivos tratados con insulina. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la terapia con esteroides, la duración de la estancia en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, necesidad de terapia de reemplazo renal, o la duración de ventilación mecánica.

De la misma forma, el metaanálisis realizado por Wiener *et al.*⁹⁰ concluyó que el control glucémico estricto no conduce a una reducción de mortalidad hospitalaria sino que, más bien, da como resultado un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, un metaanálisis de 29 ensayos aleatorios llegó a semejantes conclusiones.⁹¹ Estos acontecimientos conducen a recomendaciones revisadas en 2009 por el Subgrupo SSC del control de la glucosa.

Se recomienda considerar implementos de control de la glucosa con inicio de terapia con insulina cuando los niveles de glucosa en la sangre exceden 180 mg/dL, con un objetivo aproximado a 150 mg/dL o menos, como se observó en el brazo benéfico del ensayo de NICE-SUGAR (publicado en la SSC 2009). Sin lugar a dudas, la atención debe ser dada simultáneamente para evaluar la presencia de infecciones/sepsis emergente, el uso de antibióticos (y drenaje de abscesos/desbridamiento de tejido necrótico cuando sea posible), y el control efectivo de la glucosa.^{92,93}

En resumen, en la actualidad, la evidencia apoya un objetivo glucémico entre 140 y 180 mg/dL para la mayoría de los pacientes ingresados en UCI sin antecedente previo de diabetes mellitus.⁸⁸ Para evitar la hipoglucemia y también para alcanzar el objetivo recomendado, el control con vigilancia estrecha de la glucosa es esencial. Hay varios factores que pueden confundir los resultados en un paciente críticamente enfermo, y éstos deben tenerse en cuenta: fuente de muestra (capilar, sangre venosa, sangre arterial), estado de la perfusión periférica por vasoconstricción, rapidez de proceso de la muestra, cantidad de la muestra de sangre (uso de tiras) y sustancias que interfieren con la medición de glucosa (L-dopa, la aspirina, el manitol, el paracetamol, maltosa, icodextrina, ácido ascórbico; los efectos varían con la metodología utilizada en el monitoreo de glucosa.^{94,95}

Los mecanismos de los efectos benéficos de control de la glucemia en la sepsis siguen siendo de considerable interés, e incluyen el papel antiinflamatorio directo de la insulina, el efecto inhibitorio de la insulina sobre la glucógeno sintasa cinasa 3 β y reducción de la respuesta de inflamación mediada a través del receptor y producto final de glucosilación avanzada.⁹⁶ Recientemente se investigó los efectos selectivos de hiperglucemia e hiperinsulinemia en la respuesta inmune innata, coagulación y respuestas de fibrinolíticos durante la endotoxemia humana.⁸⁵

Los pacientes que están críticamente enfermos permanecen en alto riesgo de hipoglucemia, por lo que estos pacientes también permanecen en mayor riesgo de muerte. La hipoglucemia permanece como una fuerte limitación en las estrategias de tratamiento intensivo con insulina.⁹⁷

Una estrategia de restricción de hidratos de carbono con el objetivo de mantener los niveles de glucosa en la sangre inferior a 180 mg/dL, idealmente menos de 150 mg/dL, recibiendo insulina regular subcutánea cuatro veces al día, cuando se compara con un tra-

tamiento insulínico intensivo con insulina de infusión de glucosa, con objetivo entre 80 y 120 mg/dL, reveló una reducción de cinco veces en la incidencia de la hipoglucemia. No hubo diferencia en la mortalidad y la morbilidad reportadas.⁹⁸ Sin embargo, este hallazgo sigue siendo verificado por ensayos más grandes. Por ahora, la infusión de insulina titulada para mantener la normoglucemia ha demostrado que aumenta la supervivencia y reduce la morbilidad en pacientes clínicos y quirúrgicos en cuidados intensivos,¹ aunque implica un formidable riesgo de hipoglucemia.⁹⁹

Nuevas direcciones de interés se están llevando a cabo para facilitar el control de la glucosa en la sepsis, incluido el uso de un hemofiltro de absorción de citocinas (hecho de polimetilmetacrilato (PMMA) para hemofiltración continua (CHDF). En pacientes con hipercitocinemia (nivel en sangre de IL-6 > 10 000 pg/mL), el manejo de glucosa plasmática se hizo más fácil, una vez que el nivel de citocinas se redujo con PMMA-CHDF.¹⁰⁰ Modulación del uso de glucosa y de la gluconeogénesis en la sepsis con el uso de bloqueadores del receptor beta-adrenérgico han sido propuestos.¹⁰¹

Referencias

1. Ellger B, Debaveye Y, Van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *European Journal of Internal Medicine*. 2005;16:71–82.
2. Sterling D, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S, Reason J (ed). *Handbook of life stress-cognition and health*, vol. 34. New York: John Wiley & Sons; 1988: p. 629–49.
3. Khardori R, Castillo. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. *Med Clin N Am*. 2012;96:1095–1105.
4. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101:3765–77.
5. Hamrahian AH, Oseri TS, Arafah BM. Measurement of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350:1629–38.
6. Wong ML, Bongiorno PB, Rettori V, et al. Interleukin (IL) 1b, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL113 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;93:23–232.
7. Michie HR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*. 1988;318:1481–6.
8. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1752–8.

9. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120:989–1002.
10. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95:1122–5.
11. Van den Bergh G. The neuroendocrine stress response and modern intensive care: the concept revisited. *Burns*. 1999;25:7–16.
12. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone releasing peptides and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:788–91.
13. Van den Bergh G, de Zegher F, Veldhuis JD, et al. Thyrotropin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effect of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:599–612.
14. Hermansson M, Wickelgren RB, Hammarqvist F, et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:421–8.
15. Defalque D, Brandt N, Ketelslegers JM, Thissen JP. GH insensitivity induced by endotoxin injection is associated with decreased liver GH receptors. *Am J Physiol*. 1999;276:E565–72.
16. Sakharova OV, Inzucchi S. Endocrine assessment in critical illness. *Crit Care Clin*. 2007;23:467–90.
17. Takala J, Roukonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999;341:785–92.
18. Koenig JI. Presence of cytokines in the hypothalamic-pituitary axis. *Prog Neuroendocrin Immunol*. 1991;4:143–53.
19. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic–pituitary–adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:495–511.
20. McCann SM, Kimura M, Karanth S, et al. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:4–18.
21. Karanth S, Lyson K, McCann SM. Role of nitric oxide in interleukin 2 induced corticotrophin-releasing factor release on incubated hypothalami. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:3383–7.
22. Rettori V, Dels WL, Hiney JK, et al. An interleukin-1 alpha like neuronal system in the pre-optic-hypothalamic region and its induction by bacterial liposaccharide in concentration which alter pituitary hormone release. *Neuroimmunomodulation*. 1997;1:251–8.
23. Pettila M, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:1220–5.

24. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727–34.
25. Wittebole X, et al. Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol.* 2007;147, 28–34.
26. Tom van der Poll. Experimental human sepsis models. 2012;9;1-7.
27. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low dose hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–71.
28. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma.* 1997;42:27–31.
29. Venkatesh B, Cohen J. Adrenocortical (dys)function in septic shock—a sick eu-adrenal state. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:719–33.
30. Weber Marketon JI, Sternberg EM. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins (Basel).* 2010;2:1359–80.
31. Economidou F, Douka E, Taznela M, et al. Thyroid function during critical illness. *Hormones.* 2011;10(2):117–24.
32. Elkins R. Analytical measurements of free thyroxin. *Clin Lab Med.* 1993;13:599–630.
33. Mendel CM, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of heparin induced increase in the concentration of free thyroxin in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:1259–64.
34. Wehmann RE, Gregerman RI, Burns WH, et al. Suppression of thyrotropin in low thyroxin state of severe non-thyroidal illness. *N Engl J Med.* 1985;312:546–52.
35. Faglia G, Ferrari C, Beck-Pecooz P. Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. *Horm Metab Res.* 1973;5:289–92.
36. Van den Bergh G, De Zegher F, Lauwers P. Dopamine and sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:731–7.
37. Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:43–8.
38. Lee HY, Suhl J, Pekary AE, et al. Secretion of thyrotropin with reduced concanavalin A-binding activity in patient with severe non-thyroid illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;65:942–5.
39. Warner MH, Beckett GF. Mechanism behind non-thyroidal illness syndrome—an update. *J Endocrinol.* 2010;205:1–13.
40. Adler SH, Wartofsky L. The non-thyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):657–72.
41. Luppá P. Serum androgens in intensive care patients: correlations with clinical findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(4):305–10.
42. Woolf PD. Transient hypo-gonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):444–50.
43. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:333–48.

44. Castellano JM, Bensten AH, Romero M, et al. Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;229:E54–61.
45. Seilicovich A, Duvilanski BH, Pisera D, et al. Nitric oxide inhibits hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone release by releasing g-aminobutyric acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:3421–4.
46. Faleti AG, Mastonardi CA, Lominczi A. Beta-endorphin blocks luteinizing hormone-releasing hormone release by inhibiting the nitricoxidergic pathway controlling its release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:1722–6.
47. Kimura M, Yu WH, Rettori U, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor suppresses LHRH release by inhibition of nitric oxide synthase and stimulation of g-aminobutyric acid release. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4:237–43.
48. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681–7.
49. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009;37:291–304.
50. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008 Aug;8:2316–21.
51. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”, *Intensive Care Med.* 2006;32:2077–82.
52. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:315–21.
53. Quinn LA, McCumbee WD. Regulation of glucose transport by angiotensin II and glucose in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 1998;177:94–102.
54. Stegenga, M.E. et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 2008;112:82–9.
55. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2001;101:739–47.
56. Affonso FS, Cailleaux S, Pinto LF, Gomes MB, Tibirica E. Effects of high glucose concentrations on the endothelial function of the renal microcirculation of rabbits. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:161–5, 156–60.
57. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and innate immune systems: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005;33:1624–33.
58. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:533–51.

59. Taylor JH, Beilman GJ. Hyperglycemia in the intensive care unit: no longer just a marker of illness severity. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6:233–45.
60. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*. 2003;144:5329–38.
61. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, Harink-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med*. 1996;22:856–61.
62. Umipierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–82.
63. Krinsley JS, Fisher M. The diabetes paradox: diabetes is not independently associated with mortality in critically ill patients. *Hosp Pract (Minneap)*. 2012;2:31–5.
64. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007 Feb;2:416-21.
65. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:219–26.
66. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512–5.
67. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35:2262–7.
68. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008-11.
69. Cryer P, Davis S N, Sharmoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902-12.
70. Rosenthal JM, Arniel SA, Yañez L, Bullmore E, Hopkins D. The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation. *Diabetes*. 2001;50:1618-26.
71. Suh S, Gurn ET, Hamby A, Chan PH, Swanson R. Hypoglycemia neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 2007;117:910-8.
72. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care*. 2009;13:R91
73. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, De Vries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38:838-42.

74. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003 Nov;11:2795-804.
75. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-81.
76. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.
77. Mendoza A, Kim YN, Chernoff A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes. *Endocr Pract*. 2005;11:91-6.
78. Buckley MS, LeBlanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(suppl 6):S253-64.
79. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8:72-81.
80. Limaye CS, Londhey VA, Nadkar MY, et al. Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:19-22.
81. Jenkins HR, Hughes IA, Gray OP. Cranial diabetes insipidus in early infancy. *Arch Dis Child*. 1988;63:434-5.
82. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of literature. *Crit Care Med*. 1995;23:1430-9.
83. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA*. 2000;283:1038-45.
84. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. The COITSS Study Investigators. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults—a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341-8.
85. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
86. Van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
87. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
88. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez G. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:813-24.
89. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
90. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933-44.
91. Griesdale DE, De Souza RJ, Van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7.

92. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699–713.
93. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
94. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, et al. Glucose measurement confounding issues in setting target for in patientmanagement. *Diabetes Care.* 2007;2:403–9.
95. Fahy BG, Coursin DB. Critical glucose control: the devil is in the details. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:394–7.
96. Hirasawa H, Oda S, Nakamura M. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World J Gastroenterol.* 2009;33:4132–6.
97. Egi M, Belloma R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcomes in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010;3:217–24.
98. De Azevedo JR, De Araujo LO, Da Silva WS. A carbohydrate-restrictive strategy is safer and as efficient as intensive insulin therapy in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010;25:84–9.
99. Walschle RM, Morer O, Hilgers R, et al. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycemia and glycaemic variability. *Crit Care.* 2008;12:R129.
100. Nakad T, Oda S, Matsuda K, et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilters in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med.* 2008;14:257–63.
101. Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. Beta blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock.* 2009;31:113–9.
102. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1319–26.
103. Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94:767–73.
104. Smith WD, Winterstein AG, Johns T, et al. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62:714–9.
105. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care.* 2009;13:R91.
106. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006;105:244–52.
107. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, et al. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008;74:679–85.
108. Van den Bergh G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2002;23:370–91.

EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA EN SEPSIS

25

*Raúl Carrillo Esper, Isis Espinoza de los Monteros Estrada
Teresa de la Torre León, Adriana Denise Zepeda Mendoza*

Introducción

467

El diagnóstico y tratamiento oportuno en sepsis son fundamentales para mejorar la supervivencia. Los enfermos con sepsis requieren de manejo multidisciplinario en el cual la ultrasonografía es de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

La introducción de la ultrasonografía en la UCI es resultado de la suma de varios factores, como la tecnología y las especialidades médicas afines al área de cuidados intensivos, con la finalidad de proveer la mejor atención al paciente grave.¹

Considerando que situaciones derivadas de la simple observación apoyan y guían procedimientos diagnósticos terapéuticos, se ha introducido día con día la ultrasonografía (USG) en la práctica clínica diaria en la atención del enfermo en estado crítico.^{2,3}

Actualmente se considera que la USG es un instrumento útil en el diagnóstico por visualización, con un concepto de reconocimiento e intervención temprana en el paciente grave que puede proveer información en tiempo real de la anatomía y hemodinámica a la cabecera del paciente, lo cual es un componente crucial del manejo moderno del paciente con sepsis.

Durante el preámbulo para establecer lineamientos que nos guíen hacia conceptos y protocolos específicos, han existido características comunes que reflejan lo útil y factible de llevar a cabo la realización del ultrasonido a la cabecera del paciente en la UCI, con claridad para su interpretación y, finalmente, que sea de una forma rápida y secuencial, permitiendo interrumpir el proceso patológico cuando se identifique la situación que responda a los objetivos iniciales.⁴⁻⁶

Se ha demostrado que la evaluación y seguimiento mediante USG en el paciente grave establecen una herramienta útil para el

reconocimiento e intervención temprana en el paciente con sepsis, con especial énfasis en la evaluación pulmonar, cardiaca, hemodinámica, abdominal y para el establecimiento de accesos venosos.⁷

Se han diseñado los siguientes protocolos aplicables al paciente con sepsis. Para la evaluación del paciente en choque se han diseñado varios abordajes de los que destacan el protocolo RUSH (*Rapid Ultrasound in Shock*), abordaje del paciente politraumatizado, protocolo FAST (*Focused Abdominal Sonography for Trauma*), evaluación ultrasonográfica pulmonar, protocolo BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), el monitoreo del volumen intravascular con la determinación del índice de colapsabilidad de la vena cava.⁸⁻¹¹

El objetivo de este capítulo es dar a conocer cada uno de los aspectos a evaluar ultrasonográficamente del paciente con sepsis y su impacto en el diagnóstico, manejo y seguimiento.

El uso de la ultrasonografía en la UCI se ha convertido en una herramienta indispensable en el manejo del enfermo crítico. El ultrasonido (US) permite realizar la evaluación global de la función cardiaca de una manera rápida y efectiva. Aportando información valiosa para el diagnóstico, para la toma de decisiones terapéuticas y además se considera una herramienta básica para el monitoreo del paciente crítico.¹²

Se considera al US cardiaco como el método de primera línea para evaluar la función cardiaca en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, ya que se necesitan métodos exactos para valorar la volemia central y la respuesta a líquidos en los pacientes con hipotensión, sepsis y choque séptico.¹³ La determinación clínica del volumen intravascular puede resultar complicado en pacientes críticos, tradicionalmente se han utilizado la medición de la PVC y la POAP para guiar la reanimación hídrica pero se ha demostrado que estas mediciones no predicen de manera adecuada la capacidad de respuesta a líquidos. Existen además otros parámetros con alto valor predictivo para la respuesta a volumen, la variación de la presión del pulso derivada del análisis del contorno de la onda arterial y la variación del volumen sistólico derivada del análisis de contorno de pulso.¹⁴

En el paciente con sepsis y choque séptico el primer paso del protocolo de reanimación es el inicio de la terapia temprana dirigida por metas, que tiene como objetivo mejorar la perfusión microcirculatoria y disminuir el riesgo de desarrollar disfunciones orgánicas, lo que impacta en mejoría en la supervivencia.

La reanimación hídrica se considera la primera meta a cumplir en los pacientes con sepsis y choque séptico pero al no tener una ma-

nera objetiva de medir la respuesta a la hidrotterapia se cometen errores de reanimación con el uso de infusiones y agentes vasopresores inapropiados, maniobras que acentúan la hipoperfusión y la isquemia tisular. La reanimación excesiva con líquidos se asocia con un incremento en las complicaciones en los días de estancia intrahospitalaria y en la mortalidad. La reanimación de los pacientes en estado crítico, por lo tanto, requiere de una precisa evaluación del volumen intravascular y de la capacidad de predecir la respuesta hemodinámica. Por lo anterior es imperativo implementar en la UCI otros abordajes que ayuden al clínico a evaluar de manera sistemática e integral al enfermo con sepsis, de los que destacan diferentes protocolos USG.¹⁵

Métodos ultrasonográficos para evaluar el volumen intravascular

469

La evaluación del volumen intravascular es prioritario en el enfermo con sepsis, debido a que este es un determinante fundamental del gasto cardiaco y la perfusión sistémica. Se han desarrollado varios métodos USG para este fin, de los que destacan:

1. *Medición del volumen telediastólico del ventrículo derecho*

Se utiliza para predecir la respuesta hídrica y para evaluar las dimensiones del ventrículo derecho en pacientes con ventilación mecánica. El área telediastólica ventricular derecha es obtenida en una vista apical de cuatro cámaras. Sin embargo, no hay estudios que evalúen las medidas del tamaño ventricular derecho por estas técnicas como predictor de la respuesta con líquidos en pacientes en ventilación mecánica¹⁶ (Figura 25.1).

2. *Medición del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo*

La medición del volumen y/o área ventricular izquierda y su utilidad como índice de predicción de la respuesta a líquidos no ha sido bien categorizada, se ha demostrado que la medición del área telediastólica ventricular izquierda por ecocardiografía transesofágica es un método exacto para predecir el efecto hemodinámico de la pérdida aguda de sangre; pero también se ha reportado un pobre valor predictivo (+) del volumen y área telediastólica ventricular izquierda para predecir la respuesta del gasto cardiaco a la infusión de volumen¹⁷ (Figura 25.2).

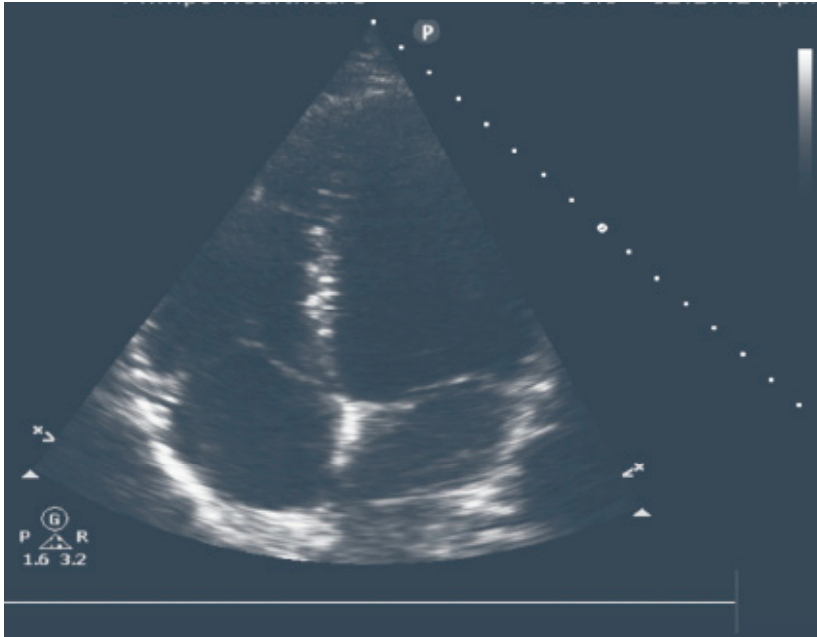


Figura 25.1. Medición del volumen telediastólico del ventrículo derecho. Se utiliza para predecir la respuesta hídrica y para evaluar las dimensiones del ventrículo derecho en pacientes con ventilación mecánica. El área es obtenida en una vista apical de cuatro cámaras.

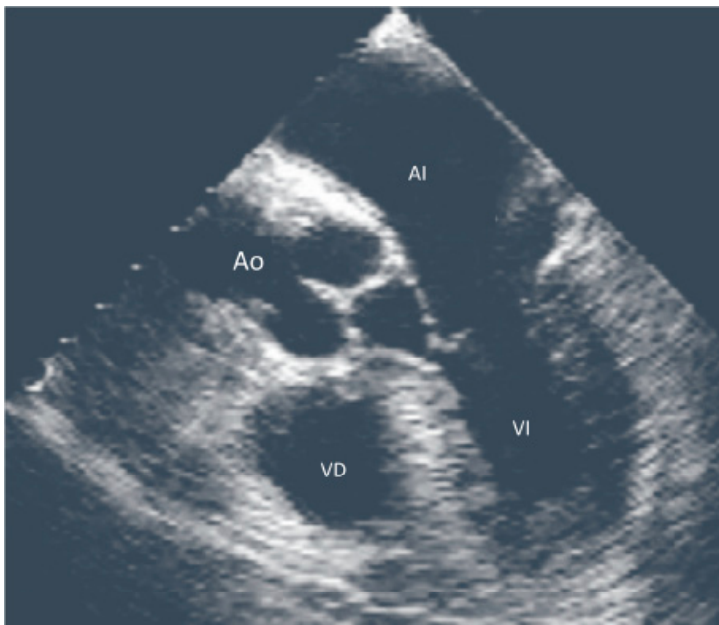


Figura 25.2. Medición del volumen y/o área ventricular izquierda y su utilidad como índice de predicción de la respuesta a líquidos.

Medidas dinámicas ultrasonográficas para evaluar la respuesta a volumen

La ventilación con presión positiva disminuye temporalmente el volumen telediastólico ventricular derecho, lo que es secundario a una disminución en el retorno venoso: esta disminución inspiratoria del volumen sistólico derecho induce una disminución en el volumen sistólico ventricular izquierdo, el cual llega a ser evidente en la fase espiratoria. Estas variaciones se utilizan clínicamente para predecir la respuesta a la carga de volumen. Las mediciones dinámicas identifican la hipotensión asociada con una disminución de la precarga, también distinguen entre respondedores y no respondedores al reto con volumen y permite la titulación de la expansión de volumen en el paciente crítico.¹⁸

471

Variación respiratoria en los diámetros de las venas cavas

La vena cava superior (VCS) termina en la parte alta de la aurícula derecha y la vena cava inferior (VCI) termina en el piso de la aurícula derecha, después de atravesar el diafragma. Ambas proveen el retorno venoso al corazón derecho, aproximadamente 25% a través de la vena cava superior y 75% vía vena cava inferior.¹⁹

El examen USG de la VCS se realiza por vía transesofágica. La influencia de los cambios respiratorios sobre el diámetro de la vena cava superior ha sido estudiada ampliamente y se ha propuesto el uso del índice de colapso de VCS, calculado como el diámetro espiratorio máximo menos el diámetro inspiratorio mínimo, dividido por el diámetro espiratorio máximo, como un índice de respuesta a la carga de líquidos. Un índice de colapso de la VCS mayor de 36% predice una respuesta positiva marcada por un incremento significativo en el gasto cardíaco, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 100%.²⁰

La evaluación USG de la VCI se realiza por vía transtorácica con un abordaje subcostal. La determinación del diámetro de la VCI ha demostrado su utilidad para evaluar enfermos con presión auricular derecha elevada y los cambios respiratorios cíclicos en el diámetro de la VCI para detectar la capacidad de respuesta a los líquidos en pacientes con ventilación mecánica (VM) mediante la determinación de la variabilidad respiratoria del diámetro de la VCI, medi-

ción que se obtiene con la determinación del diámetro inspiratorio máximo menos el diámetro espiratorio mínimo, dividido por el valor promedio de los dos diámetros. El incremento de 12% en el diámetro de la VCI en la fase inspiratoria de la VM es un índice útil para discriminar entre los respondedores y no respondedores a la

472

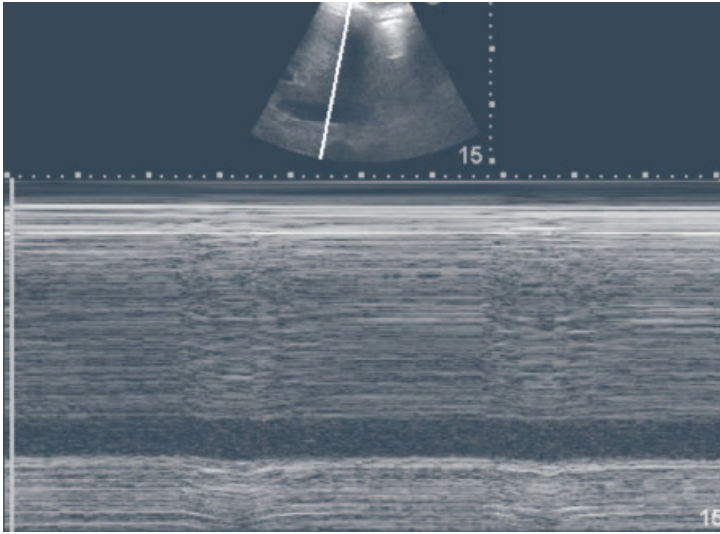


Figura 25.3. La evaluación USG de la VCI se realiza por vía transtóraca con un abordaje subcostal.

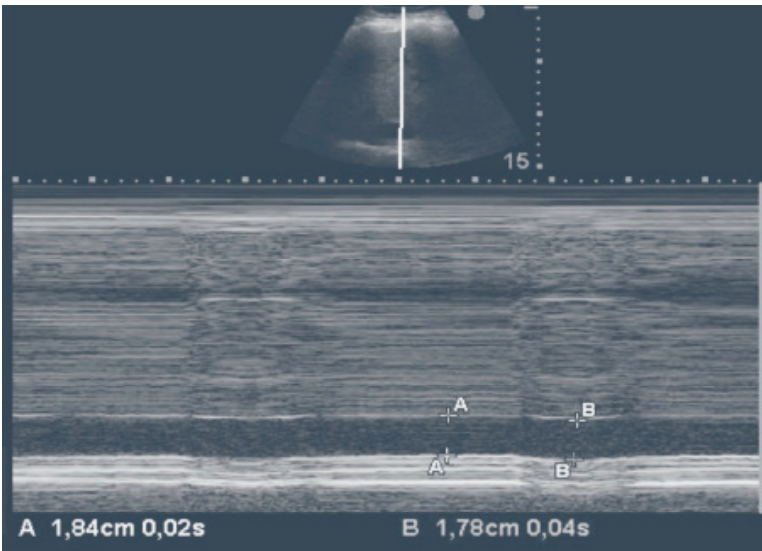


Figura 25.4. Índice caval. Se calcula al restarle el mínimo de colapsabilidad (B) al máximo de colapsabilidad (A), este total se divide entre el máximo de colapsabilidad (A) y finalmente se multiplica por 100. Éste se expresa como un porcentaje de colapso.

carga de líquidos, con un valor predictivo positivo de 93% y un valor predictivo negativo de 92%^{21,22} (Figura 25.3).

El índice de colapsabilidad, también denominado "Índice caval" (IC), se calcula al restarle el mínimo de colapsabilidad al máximo de colapsabilidad. Este total se divide entre el máximo de colapsabilidad y finalmente se multiplica por 100. Se expresa como porcentaje de colapso²³ (Figura 25.4).

$$\text{Índice caval (IC)} = 100 \times (\text{diámetro VCI}_{\text{max}} - \text{diámetro VCI}_{\text{min}}) / \text{diámetro VCI}_{\text{max}}$$

Variación respiratoria de la velocidad del flujo aórtico

Los cambios respiratorios del volumen sistólico del ventrículo izquierdo en pacientes en ventilación mecánica proporcionan una evaluación de la dependencia a la precarga. En pacientes sin esfuerzo inspiratorio espontáneo, el volumen sistólico del ventrículo izquierdo se incrementa durante la inspiración y disminuye durante la espiración. La velocidad del flujo aórtico o la integral tiempo velocidad (ITV), la variación máxima durante el ciclo respiratorio tiene alta sensibilidad y especificidad para predecir el incremento del volumen sistólico después de una infusión o reto de líquidos.

473

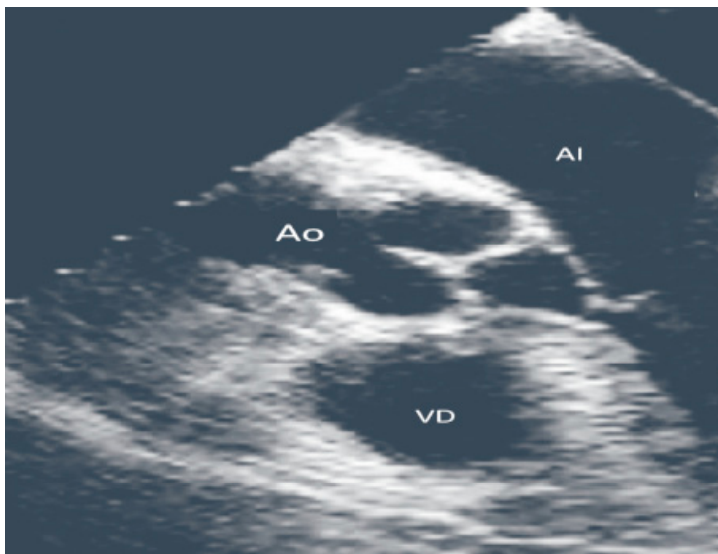


Figura 25.5. Variación respiratoria de la velocidad del flujo aórtico. Se realiza la medición en la Ao. La velocidad del flujo aórtico o la integral tiempo velocidad (ITV), la variación máxima durante el ciclo respiratorio tiene alta sensibilidad y especificidad.

Un punto de corte de 12% para la velocidad máxima y 20% para el ITV del flujo aórtico puede discriminar entre respondedores y no respondedores a la carga de líquidos²⁴ (Figura 25.5).

Evaluación de flujo renal mediante el índice resistivo renal

474

Los enfermos con sepsis y choque séptico tienen un incremento en la incidencia de lesión renal aguda (LRA). Esta asociación incrementa la tasa de mortalidad y los días de estancia intrahospitalaria. La LRA se considera un proceso dinámico que puede evolucionar desde una enfermedad reversible hasta una enfermedad crónica que condiciona incremento en la morbimortalidad hospitalaria. En los pacientes con sepsis, se requiere una reanimación inmediata para mantener una adecuada presión de perfusión renal y disminuir la presencia de LRA. La fisiopatología de la LRA se basa en el incremento de la resistencia vascular renal, con una disminución en el flujo sanguíneo renal potencializando la isquemia además de otras teorías como el incremento en la vasodilatación renal e incremento del flujo sanguíneo renal.^{25,26}

El uso del ultrasonido doppler permite una estimación del flujo sanguíneo renal (FSR) a la cabecera del paciente, en los pacientes con sepsis donde la vasodilatación sistémica con incremento en el gasto cardíaco se considera una de las primeras fases de LRA. El incremento del FSR en el primer día de sepsis se considera como factor predictivo para la aparición de LRA. El uso de vasopresores para mantener una PAM de 65 a 70 mm Hg en pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico no tiene repercusión en la medición de índice resistivo renal (IRR), la presencia de lesión pulmonar aguda y los niveles bajos de oxigenación puede incrementar el IRR. Por lo tanto los determinantes del IRR son numerosos, y éste no puede predecir los cambios hemodinámicos a nivel sistémico y a nivel renal²⁷ (Figura 25.6).

El IRR es de utilidad para evaluar la resistencia vascular renal, se considera un IRR normal al rango comprendido de 0.60 a 0.70. La recomendación es realizar mediciones seriadas (tres ocasiones) y hacer un promedio, no debe existir variabilidad mayor a 10% para que se considere normal y reproducible. La correlación del IRR y los pacientes sépticos sugiere que existen diversos factores determinantes en el IRR. Sin que la respuesta circulatoria a nivel renal secundaria a

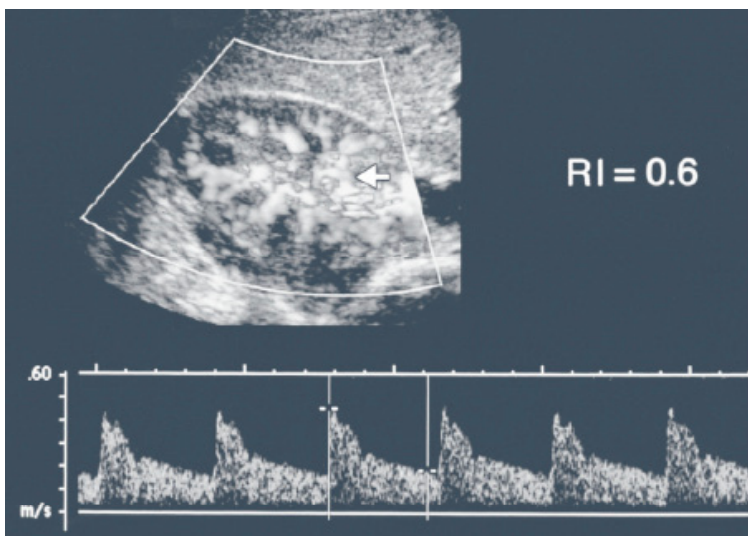


Figura 25.6. Índice resistivo renal normal.

diversas entidades sea capaz de predecir los cambios de la hemodinámica sistémica, la medición de IRR en pacientes críticamente enfermos es determinante para la correlación evolutiva de la LRA.²⁸

Evaluación ultrasonográfica integral en el enfermo con sepsis

Para la evaluación ultrasonográfica del enfermo con sepsis se recomienda seguir un protocolo estructurado en el que se observen las fases siguientes (Figura 25.7):

Fase 1. Se debe de manera inicial descartar la presencia de enfermedad cardiaca, el conocimiento de patología cardiaca modifica el esquema de tratamiento en el aporte de líquidos, uso de inotrópicos y vasopresores.

Fase 2. Evaluar la contractibilidad cardiaca de los ventrículos derecho e izquierdo, medición de la fracción de eyección (FE) y/u otros parámetros ecocardiográficos de contractibilidad. La depresión miocárdica inducida por sepsis tiene bajo índice diagnóstico por la baja sospecha.

Fase 3. Determinar el índice cardiaco (IC), si el IC es bajo y con baja contractibilidad cardiaca (FEVI menor de 45%), se define como patrón hipodinámico. En caso de falla ventricular derecha (VD), uso

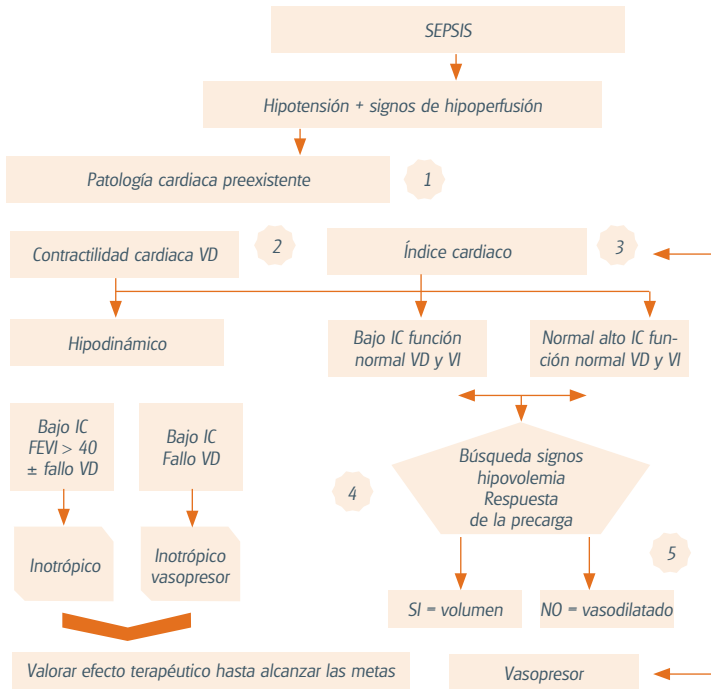


Figura 25.7. Para la evaluación ultrasonográfica del enfermo con sepsis se recomienda seguir un protocolo estructurado por fases.

de inotrópicos y vasopresores, valorar el efecto terapéutico hasta alcanzar las metas. Si el IC es normal o alto y función de contractibilidad cardíaca normal o alto, seguir a la fase 4.

Fase 4. Evaluar datos de hipovolemia y respuesta a la precarga de líquidos con el ICVCS mayor de 36% y/o IDVCI mayor de 12%; aporte de volumen. Valore el efecto terapéutico hasta alcanzar las metas. Si no hay signos de hipovolemia según los índices ultrasonográficos, pasar a la fase 5.

Fase 5. Patrón hemodinámico vasodilatado, definido por IC normal o alto con función de ventrículos derecho e izquierdo normal, se maneja con vasopresores; se valora el efecto terapéutico hasta alcanzar las metas.

Para el monitoreo de la respuesta a inotrópicos y vasopresores y/o a la expansión de volumen intravascular, se procede a evaluar el patrón contráctil del ventrículo izquierdo, el IC y la volemia central analizando las variaciones de la vena cava superior o inferior.²⁹

Todo lo anterior con el objetivo de lograr las metas de reanimación que consisten en lograr una PAM mayor a 65 mm Hg, SvO₂ mayor a 70% y un gasto urinario mayor de 0.5 mL/kg/h.³⁰

Protocolos ultrasonográficos en sepsis

El choque séptico, además de ser una de las principales causas de mortalidad en UCI, es uno de los más complejos síndromes de disfunción hemodinámica, ocasionando deterioro de la función cardiovascular por cambios del volumen intravascular, aumento de la vasodilatación periférica o falla ventricular sistólica y/o diastólica, por lo cual se han desarrollado múltiples protocolos ultrasonográficos para su diagnóstico y seguimiento, lo que permite de una forma dinámica estimar la situación hemodinámica y evaluar la efectividad de una maniobra terapéutica, permitiendo reconocer y corregir causas de inestabilidad hemodinámica rápidamente y obtener información de una manera no invasiva, a la cabecera del paciente de forma dinámica y reproducible.³¹

477

Protocolo RUSH

Los pacientes en choque séptico tienen una elevada mortalidad y ésta se relaciona con el tiempo de hipotensión, por lo que identificar la causa del estado de choque de forma rápida ha sido el objetivo del desarrollo de múltiples protocolos de los que destaca el RUSH, que ofrece la ventaja de realizar una integración rápida, clara y fácil de realizar mediante la evaluación, que a manera de mnemotécnica se sintetiza en la bomba, el tanque y las tuberías^{32,33} (Cuadro 25.1).

La bomba

El primer paso y crucial de la evaluación de un paciente en choque séptico es la función, simplificado como “la bomba”, el cual está enfocado en identificar tres características principales. La primera es identificar el saco pericárdico y observar si existe derrame pericárdico que pueda estar comprometiendo la movilidad del corazón y ejercer una compresión mecánica para el desarrollo de choque obstructivo. El segundo es identificar la contractilidad global miocárdica, observando el tamaño y contractilidad del VI que pueda originar choque cardiogénico y finalmente observar el tamaño ventricular ya que el crecimiento del VD en comparación del VI puede sugerir embolia pulmonar masiva como causa de la hipotensión³³⁻³⁶ (Figura 25.8).

Cuadro 25.1. Protocolo RUSH.

	<i>Choque hipovolémico</i>	<i>Choque cardiogénico</i>	<i>Choque obstructivo</i>	<i>Choque distributivo</i>
Bomba	Hipercontractilidad cardíaca	Hipocontractilidad cardíaca	Hipercontractilidad cardíaca	Hipercontractilidad cardíaca en fase inicial
	Tamaño pequeño de las cavidades	Corazón dilatado	Derrame pericárdico	Hipocontractilidad cardíaca en fase tardía
			Taponamiento cardíaco	
			Ventrículo derecho rígido	
Tanque	Vena cava inferior plana	Vena cava inferior distendida	Trombo cardíaco	Vena cava inferior normal o colapsada
	Vena yugular plana	Vena yugular distendida	Vena cava inferior distendida	Líquido pleural
478	Líquido peritoneal	Líneas de cometa	Vena yugular distendida	Líquido peritoneal
	Líquido pleural	Derrame pleural	Ausencia de movimiento y línea pleural	
		Líquido peritoneal	Trombosis venosa profunda	
Tubería	Aneurisma abdominal	Normal	Trombosis venosa profunda	Normal
	Dissección aórtica			

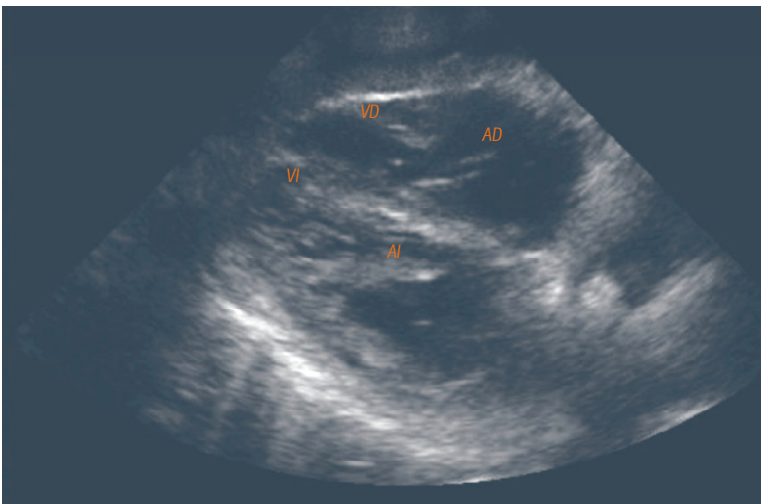


Figura 25.8. Imagen de la “Bomba” dentro del protocolo RUSH, en donde se evalúa a través de ventana subcostal.

(AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.)

El tanque

El segundo paso, simplificado como “el tanque”, está enfocado en determinar el estado del volumen intravascular, en el que se coloca el transductor en la región subxifoidea donde se observa la vena cava inferior, la cual junto con los cambios dinámicos de la respiración puede determinar el estado de volumen intravascular del enfermo y se complementa con la colapsabilidad de la vena yugular interna para observar su tamaño y cambios del diámetro con la respiración, como parámetro de volumen intravascular (Figura 25.9). Dentro de la evaluación de “el tanque”, también se incluye el ultrasonido pulmonar, cavidad pleural y abdominal, para identificar patologías que comprometan el volumen vascular. Dentro del protocolo abdominal se incluye el protocolo FAST, que se enfoca en identificar traumas abdominales con pérdida del volumen intravascular y desarrollo de choque hipovolémico, el cual se describe más adelante.^{33,36-38}

479

Las tuberías

Finalmente “las tuberías”, se refiere a las arterias y venas de gran calibre, las cuales se enfocan en la aorta torácica y abdominal para

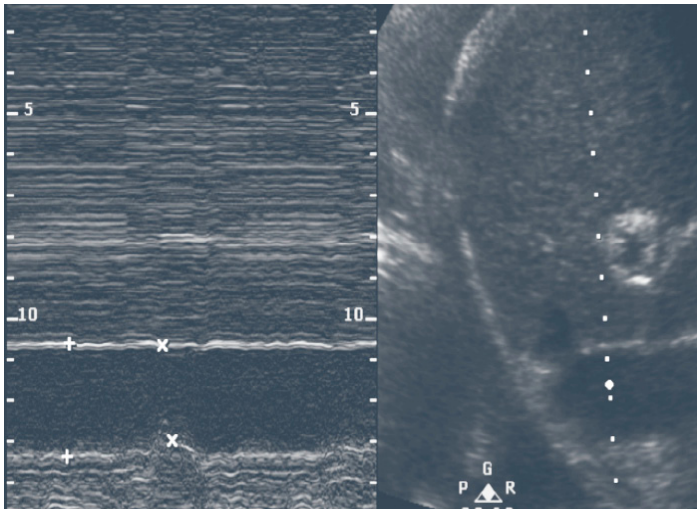


Figura 25.9. Imagen del “Tanque”, donde se evalúa vena cava (VC), hígado (H), diafragma (D); se observa en modo M vena cava tubular con una colapsabilidad de 15%.

identificar disecciones o aneurismas, vena femoral y poplítea para descartar presencia de trombos. Este protocolo simplifica la evaluación ultrasonográfica, ya que ayuda a recordar de una manera sencilla y ordenada los aspectos críticos de la evaluación del paciente en choque, entre ellos séptico.^{33,38-40}

Protocolo BLUE

Otro de los protocolos que se utilizan para la evaluación del paciente con sepsis es el protocolo BLUE, desarrollado por Lichtenstein en 1989, que se ha convertido en una herramienta indispensable en la evaluación de los pacientes en la UCI. Consiste en la evaluación pulmonar por siete perfiles, los cuales son patrones pulmonares combinados con distribuciones topográficas que generan una orientación en el diagnóstico⁴¹ (Cuadro 25.2).

Se realiza en posición semifowler o supina y divide al tórax en tres zonas. La zona 1 en la pared anterior de tórax, zona 2 pared lateral y zona 3 en región posterior del tórax, que se dividen a su vez en superior e inferior, generando así seis áreas de evaluación. En el pulmón normal se observa la línea pleural con un movimiento de deslizamiento rítmico con la respiración, la cual se denomina línea

480

Cuadro 25.2. Patrones ultrasonográficos en el protocolo BLUE.

Definiciones ultrasonográficas	Diagnóstico	Especificidad	Sensibilidad
Patrón B	Edema pleural	95%	97%
Colas de cometa con movimiento y línea pleural	Inestabilidad hemodinámica aguda		
Patrón A	Asma	97%	89%
Líneas A con movimiento y línea pleural	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
Patrón A con trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar	99%	81%
Patrón A			
Líneas A difusas con ausencia de movimiento y línea pleural	Neumotórax	100%	88%
Patrón B	Neumonía	94%	89%
Con ausencia de línea pulmonar			
Patrón C			
Con áreas de consolidación pulmonar anterior			
Patrón A			
Con síndrome de derrame pleural			

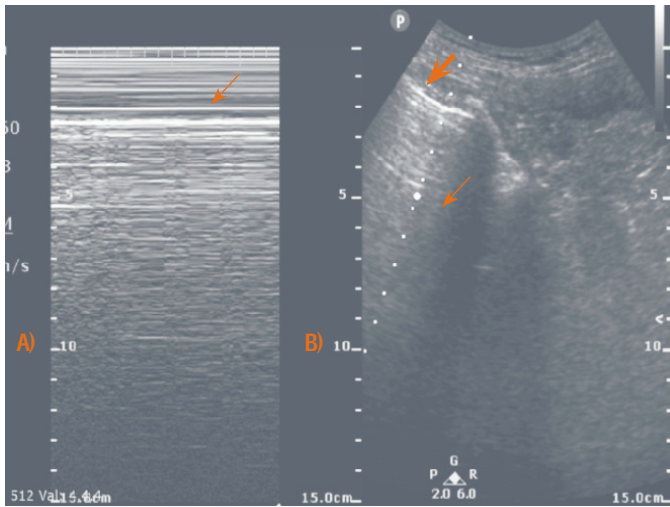


Figura 25.10. Imagen en modo bidimensional de zona pulmonar 1, en donde se observa: **A)** signo de la playa; **B)** línea pleural (flecha gruesa) y sombra acústica de la costilla conocida como ala de murciélago (flecha delgada).

pleural (Figura 25.10). El segundo son las líneas A, horizontales a la línea pleural generadas por el aire subpleural o un neumotórax que bloquean las ondas sónicas, las líneas B son llamadas colas de cometa que se originan a partir de la línea pleural, son hiperecoicas, bien definidas, borran las líneas A y se mueven con el movimiento pleural. La combinación de estas tres imágenes dan origen a tres patrones, llamados A, B y C. El patrón A se caracteriza por el predominio de líneas A, que pueden sugerir patologías como EPOC, embolia pulmonar, neumonía posterior o neumotórax (Figura 25.11). El patrón B o alveolo intersticial con predominio de colas de cometa sugiere enfermedades como edema pulmonar o patología alveolointersticial (Figura 25.12) y finalmente el patrón C es una combinación de los anteriores que sugiere neumonía. El ultrasonido pulmonar tiene una sensibilidad de 94% y especificidad de 89%.^{41,42}

Para la evaluación de derrames pleurales y áreas de colapso pulmonar tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 95%. Por eso el ultrasonido pulmonar se ha convertido en una herramienta indispensable para abordaje del paciente séptico en la UCI.⁴²

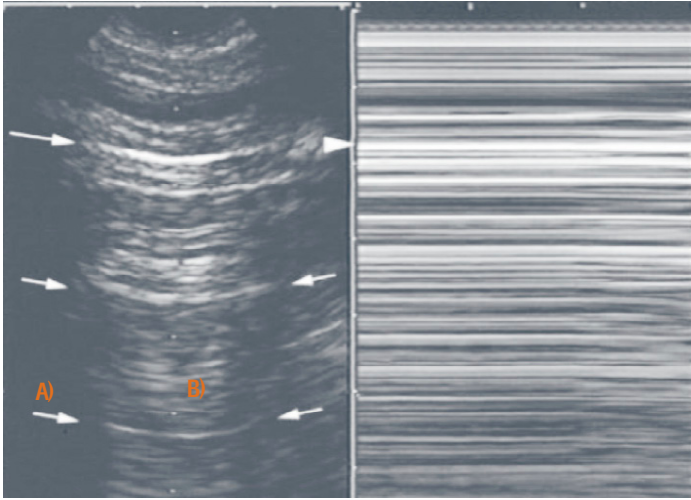


Figura 25.11. Ultrasonido pulmonar en donde se observa **A)** tiempo real con presencia de múltiples líneas A, “signo de la escalera” (flechas); **B)** modo M con líneas horizontales, “signo de la estratósfera”, imágenes diagnósticas de neumotórax.

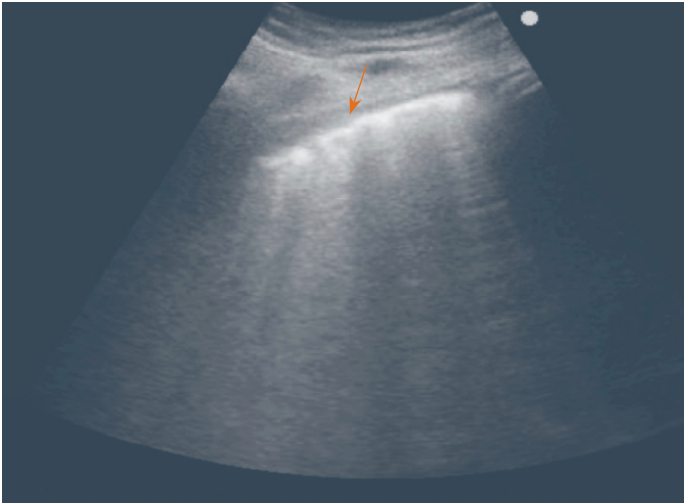


Figura 25.12. Ultrasonido pulmonar en el que se observa línea pleural (flecha) y líneas B, “colas de cometa” que se originan de la línea pleural, son hiperecoicas, bien definidas, borran las líneas A y se mueven junto con el movimiento pleural.

Protocolo FALLS

El protocolo FALLS (*Fluid Administration Limited by Lung Sonography*) se desarrolló para la reanimación intravascular guiada por ultrasonido pulmonar, el cual permite limitar la administración de líquidos con el concepto de volemia clínica, que se basa en la identificación temprana de sobrecarga hídrica en órganos vitales siguiendo parámetros indirectos como cambios en el VI o distensibilidad de la vena cava. El ultrasonido pulmonar ha demostrado identificar de forma temprana edema intersticial, el cual se describe con artefactos como colas de cometa o líneas B. Un patrón B asociado con línea pleural y movimiento pleural indica edema pulmonar hemodinámico, que se observa en dos puntos de la pared torácica del protocolo BLUE, e indica que es tiempo de limitar o interrumpir la terapia con líquidos. Siguiendo el protocolo FALLS el intensivista puede llevar una terapia de líquidos temprana y masiva a su ingreso y posteriormente dirigida a respuesta clínica del enfermo con sepsis.⁴³

483

Protocolo FAST

Otro de los protocolos utilizados en pacientes con sepsis es el ultrasonido rápido abdominal o FAST, el cual en un inicio se desarrolló para pacientes con trauma y de una manera rápida descartar la presencia de hemoperitoneo y en FAST extendido para hemotórax.

El protocolo FAST consiste en la evaluación ultrasonográfica de áreas de colección de líquido en la cavidad peritoneal, de los que destacan el cuadrante superior derecho o espacio hepatorenal conocido como espacio de Morrison, cuadrante superior izquierdo o espacio periesplénico, y el espacio que se forma alrededor de la vejiga en el que evalúa el fondo de saco de Douglas y espacio rectovaginal en mujeres o rectovesical en hombres^{44,45} (Figura 25.13).

Áreas anecoicas en estos espacios representan líquido libre en la cavidad peritoneal y por este método se puede identificar colecciones tan pequeñas como 100 mL con un rango entre 250 a 620 mL.⁴⁶ Dentro del protocolo existe la variable FAST-E o protocolo FAST extendido a la cavidad torácica que identifica líquido libre (hemotórax o derrame pleural) y consiste en evaluar el diafragma durante la exploración del espacio hepatorenal y espleno-renal, el cual se observa como una línea hiperecoica sobre la cual se observa líquido libre en cavidad torácica; en ocasiones se puede

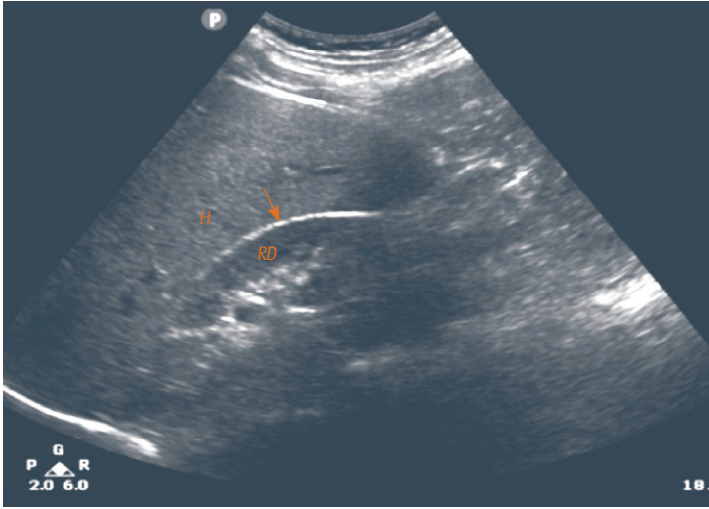


Figura 25.13. Ultrasonido en el que se observa el espacio hepatorenal, también conocido como espacio de Morrison (flecha).

[H, hígado; RD, riñón derecho.]

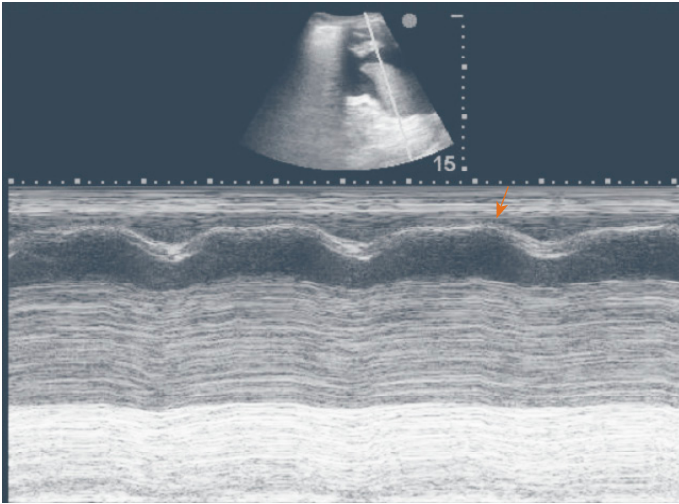


Figura 25.14. Ultrasonido pulmonar en donde se observa signo del senoide (flecha).

observar el tejido pulmonar flotando sobre el líquido pleural y en modo M puede observarse el signo del senoide⁴⁷ (Figura 25.14).

Referencias

1. Kendall JL, Hoffenberg SR, Snith S. History of emergency and critical care ultrasound: the evolution of a new imaging paradigm. *Crit Care Med.* 2007;35:126-30.
2. Jensen MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:700-7.
3. Breitzkreutz R, Walcher F, Seeger FH. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management; concept of an advanced life support conformed algorithm. *Critical Care Med.* 2007;35:150-61.
4. Goildberg BB, Goodman GA, Clearfield H. Evaluation of ascitis by ultrasound. *Radiology.* 1970;96:15-22.
5. Ma OJ, Matter JR, Ogata M. Prospective analysis of a rapid trauma ultrasound examination performed by emergency physicians. *J Trauma.* 1998;44:291-7.
6. Sisley. The FAST examination: the standard sonographic views. *J Trauma.* 1998; 44:291-7.
7. Price, Via, Sloth. World Interactive Network Focused On Critical UltraSound ECHO-ICU. Echocardiography practice, training and accreditation in the intensive care: document for the World Interactive Network Focused on Critical Ultrasound (WINFOCUS). Group Cardiovascular Ultrasound. 2008;6:49.
8. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med.* 2008;26:585-91.
9. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH Exam: Rapid Ultrasound in SHock in the Evaluation of the Critically Ill. *Emerg Med Clin N Am.* 2010;28:29-56.
10. Scalea TM, Rodriguez A, Chiu WC. FAST Consensus Conference Committee. Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST): Results from an International Consensus Conference. *J Trauma.* 1999;46:466-72.
11. Shackford SR, Rogers FB, Osler TM. Focused abdominal sonogram for trauma: the learning curve of nonradiologist clinicians in detecting hemoperitoneum. *J Trauma.* 1999;46:553-62.
12. Michard F, Teboul J. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000-8.
13. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1310-9.
14. Cheung A, Savino J, Weiss S. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology.* 1994;81:376-87.
15. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1734-9.

16. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1740–6.
17. Feissel M, Michard F, Faller J. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1834–7.
18. Feissel M, Michard F, Mangin I. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest.* 2001;119:867–73.
19. Mintz G, Kotler M, Parry W, Iskandrian A, Kane S. Real-time inferior vena caval ultrasonography: normal and abnormal findings and its use in assessing right heart function. *Circulation.* 1981;64:1018–25.
20. Moreno F, Hagan A, Holmen J, Pryor A, Strickland R, Castle H. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol.* 1984; 52:579–85.
21. Nakao S, Come P, McKay R, Ransil B. Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressures. *Am J Cardiol.* 1987;59:125–32.
22. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul J. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1834–7.
23. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:1614-8.
24. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69:1996-2002.
25. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33:1557-62.
26. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:68-76.
27. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006;32:1553-9.
28. Schrier R, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004; 351:159-69.
29. Abovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, et al Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1225-30.
30. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jardin F. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med.* 2006;32:1547-52.

31. Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, Kline JA. Randomized controlled trial of immediate versus delayed goal directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1703–8.
32. Jones AE, Aborn LS, Kline JA. Severity of emergency department hypotension predicts adverse hospital outcome. *Shock*. 2004;22:410–4.
33. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin N Am*. 2010;28:29–56.
34. Joseph M, Disney P, Da Costa R, Hutchison SJ. Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest*. 2004;126:1592–7.
35. Bealieu Y. Specific skill set and goals of focused echocardiography for critical care physicians. *Crit Care Med*. 2007;35:144–9.
36. Grifee MJ, Merkel MJ, Wei KS. The role of echocardiography in hemodynamic assessment of septic shock. *Crit Care Clin*. 2010;26:365–82.
37. Ferrada P, Murthi S, Anand RJ, Bochicchio GV, Scalea T. Transthoracic focused rapid echocardiography examination: real-time evaluation of fluid status in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2010;70:56–64.
38. Marik PA. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Int Care Med*. 2009;24:329–37.
39. Blehar DJ, Dickman E, Gaspari R. Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava. *Am J Emerg Med*. 2009;27:71–5.
40. Farahmand S, Farnia M, Shahriaran S, Khashayar P. The accuracy of limited B-mode compression technique in diagnosing deep venous thrombosis in lower extremities. *Am J Emerg Med*. 2011;29:687–90.
41. Lichtenstein D, Mezière G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE-protocol. *Chest*. 2008;134:117–25.
42. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med*. 2006;24:689–96.
43. Lichtenstein D, Karakitsos D. Integrating lung ultrasound in the hemodynamic evaluation of acute circulatory failure (the fluid administration limited by lung sonography protocol). *J Crit Care*. 2012;27:11–9.
44. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Noble VE, Thomas SH, Harris NS. Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema. *Chest*. 2007;131:1013–8.
45. Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, Malczynski J, Gandhi R, Collazzo L, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg*. 2001;67: 364–8.
46. Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, Albert NP, Heinig M, Mestek M, et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma*. 1995;39: 375–80.
47. Von Kuenssberg Jehle D, Stiller G, Wagner D. Sensitivity in detecting free intraperitoneal fluid with the pelvic views of the FAST exam. *Am J Emerg Med*. 2003;21:476–8.

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
Luis Alonso González Tapia*

26

Epidemiología

489

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una de las causas de falla respiratoria aguda con más alta morbimortalidad. Desde la descripción inicial en 1967 por Ashbaugh, la incidencia ha variado dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados por cada grupo médico, así también la morbimortalidad ha disminuido considerablemente, lo que ha dependido de los avances en el conocimiento de la fisiopatología del síndrome, el diagnóstico temprano y las mejoras en el tratamiento. Esto se ha reflejado en una significativa disminución en los porcentajes de mortalidad hospitalaria de aproximadamente 1.1% por año; no obstante que en evaluaciones a 28 días de ingreso a la terapia intensiva, no se ha logrado disminución significativa de la mortalidad.^{1,2}

En países europeos se ha reportado una incidencia de 16% en los pacientes que ingresan a la terapia intensiva a consecuencia de sepsis grave de cualquier origen, de los cuales alrededor de 16% requieren ventilación mecánica en etapas tempranas. La mortalidad de la mayoría de las unidades de terapia intensiva de países de altos ingresos oscila entre 45.8 y 54.7%, dependiente de las diferencias étnicas, peso, edad, origen del SIRA, puntajes de gravedad, etc. Uno de los principales factores de riesgo que aumenta la mortalidad de manera directa es la edad y cuando ésta se combina con otros factores de riesgo como la sepsis, la incidencia reportada es más de 250 casos por 100 000 personas/año.³⁻⁶

Etiología y factores de riesgo

Se han descrito múltiples causas de SIRA, las cuales se pueden dividir en las que están asociadas a daño directo, siendo la más representativa la neumonía, que por sí misma es una de las causas más frecuentes de sepsis grave y choque séptico, y las de daño indirecto, como responsable de SIRA más frecuentemente encontrada es la sepsis de origen no pulmonar⁷ (Cuadro 26.1).

Otros factores de riesgo han sido descritos como determinantes directos de la evolución de SIRA, en los que se incluye edad, sexo, origen étnico, comorbilidades, puntajes de gravedad al ingreso, retardo en el ingreso a la terapia intensiva así como biomarcadores plasmáticos. Dentro de estos últimos los más estudiados han sido los niveles séricos de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10, TNF), los cuales se han utilizado como estrategias para medir los efectos inflamatorios de las técnicas de reclutamiento y protección pulmonar⁸ (Cuadro 26.2).

También se ha descrito otro subgrupo de pacientes con alto riesgo de morbilidad por SIRA, los que incluyen: estados de coma, disfunción hepática, falla renal, choque profundo, hipoxemia profunda, con índices de oxigenación bajos menores de 100 mm Hg ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$), pH arterial, PaCO_2 (presión arterial de bióxido de carbono), índice de masa corporal, inmunosupresión, días de ventilación mecánica, aumento del espacio muerto pulmonar, falla cardiaca, multi-transfusión, otros.⁵

490

Cuadro 26.1. Condiciones asociadas como causa de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

<i>Lesión pulmonar directa</i>	<i>Lesión pulmonar indirecta</i>
Neumonía	Sepsis
Aspiración gástrica	Trauma múltiple
Contusión pulmonar	Transfusiones sanguíneas múltiples
Embolia grasa	Bypass cardiovascular
Lesión por inhalación	Quemaduras
Ahogamiento	Pancreatitis aguda
Edema pulmonar por reperfusión	Sobredosis de drogas
Hemorragia pulmonar	Coagulación intravascular diseminada
Sobreradiación terapéutica	Enfermedad vascular cerebral

Cuadro 26.2. Biomarcadores plasmáticos en pacientes con SIRA.

Mecanismo estudiado	Marcadores plasmáticos	Fenómeno asociado
Inflamación aguda	IL-6, IL-8	Predictor de muerte
Lesión endotelial	VWF	Predictor de muerte
Moléculas de células epiteliales tipo II	SP-D	Predictor de muerte
Adhesión molecular	ICAM-1	Predictor de muerte
Interacción neutrófilo endotelial	sTNFRI/II	Predictor de muerte
Actividad procoagulante	Proteína C	Bajas concentraciones de proteína C: predictor de muerte
Actividad fibrinolítica	PAI-I	Predictor de muerte

IL, interleucina; VWF, factor antigénico de Von Willebrand; SP-D, proteína-D surfactante; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular I; sTNFRI/II, receptores de factor de necrosis tumoral soluble I y II; PAI-I, inhibidor del activador del plasminógeno-I.

491

Diagnóstico

El Consenso American-European Conference (AECC) recomienda que la lesión pulmonar aguda (LPA) sea definida como un síndrome de inflamación e incremento de la permeabilidad asociado con características clínicas, fisiológicas y radiológicas, anormalidades que no sean explicadas por la coexistencia de hipertensión capilar pulmonar o auricular izquierda. LPA/SIRA son de inicio agudo y persistente, asociado con uno o más factores de riesgo, caracterizado por hipoxemia refractaria a tratamiento con oxígeno, solo y asociado con infiltrados difusos radiológicos. Este tipo de criterios diagnósticos tiene ciertas limitantes, por un lado no toma relevancia de la condición precipitante para el pronóstico, y no se define el sistema apropiado para la interpretación de radiografías de tórax. De hecho estos criterios sólo tienen precisión moderada en la correlación por autopsia (sensibilidad 75%, especificidad 84%, valor predictivo positivo 66%, valor predictivo negativo 89%). Por tanto, en este momento se definirá SIRA con base en los criterios de Berlín, los cuales tienen mejor valor predictivo en cuanto a mortalidad (Cuadro 26.3). Además en esta clasificación se eliminó tanto el término de LPA como los criterios de presión en cuña capilar pulmonar.⁵⁻⁷

La mayoría de los pacientes presentan de manera inicial disnea, y/o que puede agravarse si es un síntoma asociado de la enfermedad primaria. El cuadro clínico debe ser diferenciado del que se presenta

Cuadro 26.3. Criterios de Berlín.

Tiempo	Dentro de la primera semana de inicio del daño clínico o síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos
Radiografía de tórax	Opacidades bilaterales no explicadas totalmente por derrames, colapso lobular/pulmón, o nódulos en la radiografía de tórax o tomografía computada
Falla respiratoria	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos (requiere evaluación objetiva [como la ecocardiografía])
Oxigenación	SIRA leve como $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ de presión espiratoria final positiva (PEEP) o presión positiva continua (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ SIRA moderado como $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ SIRA grave como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ Si altitud $> 1\,000 \text{ m}$, factor de corrección es $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{presión barométrica}/760)$

492

en la insuficiencia cardíaca congestiva debido a que los signos y síntomas como taquipnea, disnea y cianosis pueden presentarse también de manera rápidamente progresiva.⁹

En términos generales, el mecanismo inicial del daño alveolo-capilar es edema pulmonar por aumento de la permeabilidad. De esta forma, la alteración inicial consistirá en la ocupación alveolar por edema rico en proteínas, lo que reducirá la superficie alveolar disponible para el intercambio gaseoso, esto altera la relación ventilación/perfusión (V/Q). La hipoxemia secundaria es el estímulo que desencadena la taquipnea, con el fin de aumentar la ventilación minuto, lo que genera hiperinflación en zonas preservadas, sin modificar las zonas colapsadas o condensadas, lo que aumenta aún más el cortocircuito intrapulmonar y agrava la hipoxia tisular.^{10,11}

Se han descrito tres etapas clínicas, la primera de ellas abarca las primeras 24 h, en las cuales el paciente presenta signos y síntomas leves y los hallazgos radiológicos son inespecíficos lo que en ocasiones hace confundir con etapas iniciales de neumonía, broncoaspiración, o lesión pulmonar inducida por ventilador (LPV); en esta etapa suele encontrarse taquipnea e hipoxemia que puede ser controlable, pero que requiere concentraciones elevadas de oxígeno.

Después de las primeras 24 h el paciente presenta estertores crepitantes diseminados, acompañados de hallazgos radiológicos caracterizados por infiltrado alveolar y broncograma aéreo; la tomografía computada (TC) de tórax suele mostrar consolidación pulmonar con distribución irregular y en ocasiones grandes zonas

de colapso pulmonar; los estudios de gasometría arterial muestran hipoxemia grave que es refractaria al tratamiento con altas concentraciones de oxígeno y el índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) es persistentemente menor a 200 mm Hg; en esta etapa la mayoría de los pacientes requiere ventilación mecánica invasiva¹² (Figura 26.1).

Entre el 3^o y 5^o días de iniciados los síntomas y si no se establece un tratamiento oportuno y adecuado el pulmón presenta una grave reacción fibrótica, que lo convierte en un pulmón rígido y poco distensible; en esta etapa pueden aparecer complicaciones como barotrauma, volutrauma, infecciones agregadas, y los pacientes pueden evolucionar con SIRA tardío y disfunción orgánica múltiple.^{1,2}

El daño alveolar difuso que se presenta en el SIRA evoluciona de manera secuencial de tal modo que se pueden reconocer tres fases histopatológicas del síndrome.

La primera fase o *fase exudativa* se presenta a partir y junto con las primeras manifestaciones clínicas, se ha descrito en etapas tan tempranas (5 min en modelos animales, con microscopía electrónica) de iniciado el daño. El cambio histológico más temprano es la congestión capilar pulmonar y el edema intersticial, los cuales explican el incremento de la permeabilidad capilar. Los alvéolos se encuentran llenos de una gran cantidad de líquido que se extiende a lo largo de la superficie alveolar formando membranas hialinas, las cuales se caracterizan por gran cantidad de fibrina, proteínas, complemento, inmunoglobulinas, neutrófilos y neumocitos tipo I necrosados. En esta etapa aparecen microatelectasias y hemorragias puntiformes en el parénquima pulmonar.

493

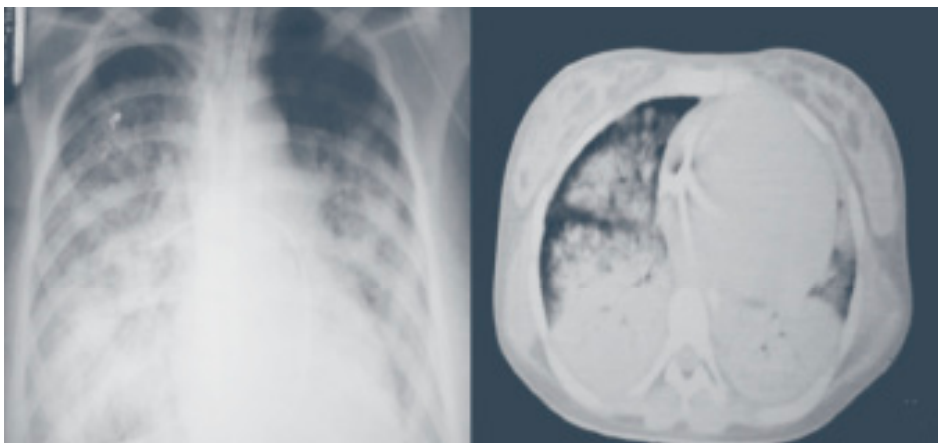


Figura 26.1. Radiografía de tórax y TAC de tórax en SIRA.

La *fase proliferativa* se presenta dentro de los 5 a 7 días de iniciados los síntomas, se caracteriza por hiperplasia de los neumocitos tipo II con metaplasia escamosa del epitelio bronquial y alveolar, existe atipia celular que en ocasiones puede ser confundida con procesos carcinomatosos, hay proliferación de fibroblastos y miofibroblastos los cuales migran hacia la luz alveolar y hacen que las membranas hialinas se conviertan en fibras de colágeno. Como respuesta compensadora existe un proceso de organización y los neumocitos proliferan e incorporan el exudado al espacio intersticial lo que produce fibrosis intersticial y si el estímulo persiste, aparece fibrosis diseminada intraluminal e intersticial y evoluciona a una tercera etapa o fase fibrótica.¹⁻⁵

La *fase fibrótica* se caracteriza por encontrar el tejido pulmonar completamente remodelado por tejido colágeno, la pleura está engrosada y el parénquima presenta zonas de cicatrices fibróticas. Los tabiques alveolares y el espacio intersticial se encuentran engrosadas por la gran cantidad de colágena; en esta etapa la imagen en “panal de abejas” es similar a la que se observa en pacientes con fibrosis pulmonar y una de las principales complicaciones que presentan es la hipertensión pulmonar secundaria.¹⁻⁵

La hipertensión pulmonar en estos pacientes está directamente relacionada con la intensidad y la gravedad del daño alveolar. La hipoxia que genera vasoconstricción, el edema y la lesión endotelial juegan un papel preponderante en etapas iniciales. En etapas intermedias y tardías la proliferación e hiperplasia de la íntima endotelial junto con la disposición concéntrica de la fibrina y el depósito de tejido conectivo hacen que la luz de los vasos pulmonares se vea disminuida, fenómeno que ocasiona aumento de la presión capilar pulmonar, perpetúan la hipoxia y la vasoconstricción de las arterias pulmonares e hipertensión pulmonar¹³ (Cuadro 26.4).

Cuadro 26.4. Características histopatológicas del SIRA.

<i>Fase exudativa</i>	<i>Fase proliferativa</i>	<i>Fase fibrótica</i>
1 a 5 días	3 a 10 días	Más de 10 días
Necrosis de células alveolares tipo I y células endoteliales	Proliferación de células alveolares tipo II	Fibrosis pulmonar
Lesión de barrera endotelial	Migración de fibroblastos	Espacios microquísticos
Edema intersticial	Transformación de exudado a tejido colágeno intersticial e intraalveolar	Formación de bulas
Membranas hialinas	Enderteritis obliterante	Bronquiectasias
Pérdida de surfactante alveolar	Microtrombosis	Imagen en panal de abeja

Cuadro 26.5. Diagnóstico diferencial entre SIRA primario y SIRA secundario.

Característica	SIRA primario	SIRA secundario
Patrón radiológico	Infiltrados asimétricos	Vidrio despulido, uniforme y simétrico
Mecánica pulmonar	Consolidación	Consolidación y colapso pulmonar
Respuesta a reclutamiento pulmonar	Menor respuesta, baja distensibilidad	Mejor respuesta a técnicas de reclutamiento y mejor distensibilidad
Mortalidad	Dependiente de causa: neumonía, 20 a 30%	Dependiente de la causa: 50 y 60%

El diagnóstico del origen intrapulmonar o extrapulmonar ha tomado relevancia en los últimos años, se han publicado varios documentos donde se establecen diferencias en las manifestaciones clínicas, radiológicas, histológicas, e inclusive en los patrones de evolución y riesgo de complicaciones, así como en la respuesta al tratamiento⁴⁻⁸ (Cuadro 26.5).

495

Fisiopatología

El aumento de la permeabilidad endotelial y la congestión alveolar está mediado por la activación de genes específicos, que permiten la síntesis y respuesta de componentes del citoesqueleto endotelial. La MLCK (*myosin light chain kinase*) es un componente especial del citoesqueleto celular que a través de la unión a proteincinasas y ante estímulos como factores de crecimiento generan señales que modifican las propiedades de permeabilidad de las células endoteliales. El gen de la MLCK incluye tres isoformas, de la cual la isoforma no muscular es componente esencial en el citoesqueleto de diferentes grupos celulares, incluido el endotelial. Esta isoforma participa en la función integral del sistema de barrera de la membrana celular, angiogénesis, apoptosis endotelial y en la diapédesis leucocitaria.

Se ha demostrado que la deficiencia de la isoforma muscular en modelos murinos los hace menos susceptibles al SIRA inducido por lipopolisacárido (LPS). Mientras que la sobreexpresión de ésta, también en modelos murinos, los hace más susceptibles a presentar SIRA. Recientemente se ha demostrado la asociación de MLCK con la susceptibilidad para desarrollar SIRA en humanos con sepsis, en

los que se han encontrado 50 polimorfismos simples. Esta asociación también ha sido confirmada recientemente en pacientes con politrauma que desarrollan SIRA¹⁴⁻¹⁶ (Figura 26.2).

Con el desarrollo de nuevas técnicas de mapeo genético, se han descrito, en muestras animales y de humanos que desarrollaron SIRA, alrededor de 3 000 genes expresados, de éstas sólo 69 se han ligado directamente con algún mecanismo relacionado con la lesión alveolocapilar (IL-6, acuaporina-1 [AQP-1], inhibidor del activador del plasminogeno-1 [PAI-1], etc.). En particular el gen *GADD 45a* (gen considerado ontogénico, que es expresado después de daño genético y estrés celular) está directamente ligado al daño endotelial. Su sobreexpresión acelera la apoptosis celular y actúa de manera negativa sobre la proliferación de células T. Se ha encontrado sobreexpresado en modelos animales y humanos de SIRA, aún se desconoce sus efectos específicos, pero se ha demostrado que facilita el aumento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar¹⁷ (Cuadro 26.6).

El mecanismo disparador de los procesos fisiopatológicos es variable, no obstante una vez que la respuesta del sistema endotelial y el epitelio alveolar ante la lesión son activados, se desencadena una serie de procesos inmunológicos, proinflamatorios, antiinflamatorios del sistema de coagulación y del sistema neuroendocrino a niveles local y sistémico.

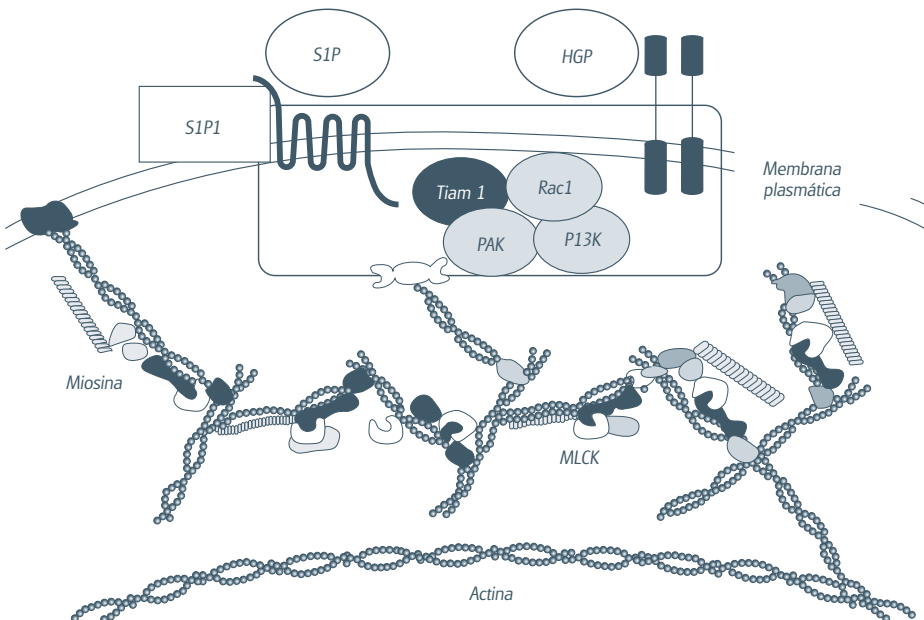


Figura 26.2. Componentes del citoesqueleto ligados a aumento de permeabilidad endotelial en SIRA.

Cuadro 26.6. Genes ligados a susceptibilidad en SIRA.

Genes	Genes
Interleucina 1B	CCAAT
Interleucina 6	Receptor de interleucina 1
Factor tisular/tromboplastina	Receptor de adrenomodulina
Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1	Receptor tipo 4 de quimiocinas
Ciclooxigenasa	Proteína alfa 1 de brecha aniónica (conexina 43)
Interleucina 13	Receptor tipo II de interleucina 1
Acuaporina 1	GADD45a
Receptor de plasminógeno	Gen 1 de traslocación de células B
Receptor de urocinasa	Proteína espasmolítica-1
Fibrinógeno alfa	

497

A nivel local se produce activación del sistema del complemento, creación de toxinas anafilácticas (C3a, C5a) y quimiotácticas sobre los polimorfonucleares, lo que recluta mayor cantidad de estas células y crea acúmulos de leucocitos a nivel intersticial, aumentan su capacidad de fagocitosis y quimiotaxis, facilitando la migración hacia la luz intraalveolar. Durante esta activación y reclutamiento generan una serie de radicales tóxicos de oxígeno (superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, radical perhidroxilo y oxígeno simple), así como proteasas (elastasa, colagenasa, catepsinas), las cuales ocasionan grave daño a la membrana de los neumocitos tipos I y II, ocasionando necrosis celular masiva y pérdida de surfactante alveolar, lo que agrava el cortocircuito y la relación V/Q, generando hipoxemia refractaria, la que a su vez es también un estímulo intenso para la formación de radicales libres de oxígeno. Las componentes del complemento C3a, C5a también activan a los macrófagos alveolares, los que sintetizan y secretan potentes citocinas proinflamatorias TNF, IL-1, IL-6 y factor activador plaquetario (FAP), que desencadenan respuestas proinflamatorias intensas a niveles local y sistémico, así como mejoran el reclutamiento y la activación de células mononucleares y linfocitos T.¹⁻⁵

Durante las etapas iniciales de respuesta endotelial hay activación de la cascada de la coagulación sanguínea, el daño endotelial genera la producción de factor tisular, lo cual estimula la sobreproducción de trombina, que al tener efectos inmunomoduladores genera la sobreexpresión de moléculas de adherencia endotelial y vascular (P-selectina, L-selectina, V-CAM, I-CAM) que mejoran el recluta-

miento y la adherencia de los leucocitos al endotelio y facilitan la migración celular intersticial e intraalveolar. Así también estimula la producción excesiva de fibrina, la que se acumula en el espacio alveolar y crea una red de soporte para el acúmulo de células del sistema fagocítico mononuclear, eritrocitos y neumocitos necrosados.¹⁻⁵

Este incremento del edema intersticial e intraalveolar ocasiona pérdida de la capacidad protectora del surfactante alveolar, lo que incrementa la tensión superficial a lo largo del epitelio alveolar, produciendo colapso alveolar por atelectrauma, lisis de células epiteliales y biotrauma. Fenómeno que agrava la respuesta inflamatoria local y multisistémica¹⁸ (Figura 26.3).

La mayoría de los estudios de SIRA por LPVM se han realizado en modelos animales, se ha postulado que los mecanismos de aparición de LPVM comparten la base fisiopatológica (inflamación local intensa). Estos mecanismos son secundarios en primera instancia a la activación de la inflamación local, con producción excesiva de moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, etc.), potenciada por el estrés excesivo entre los bordes de unión de alvéolos colapsados y los no colapsados, con fracturas de paredes alveolares por frotamiento y choque cíclico, baja producción de surfactante, dis-

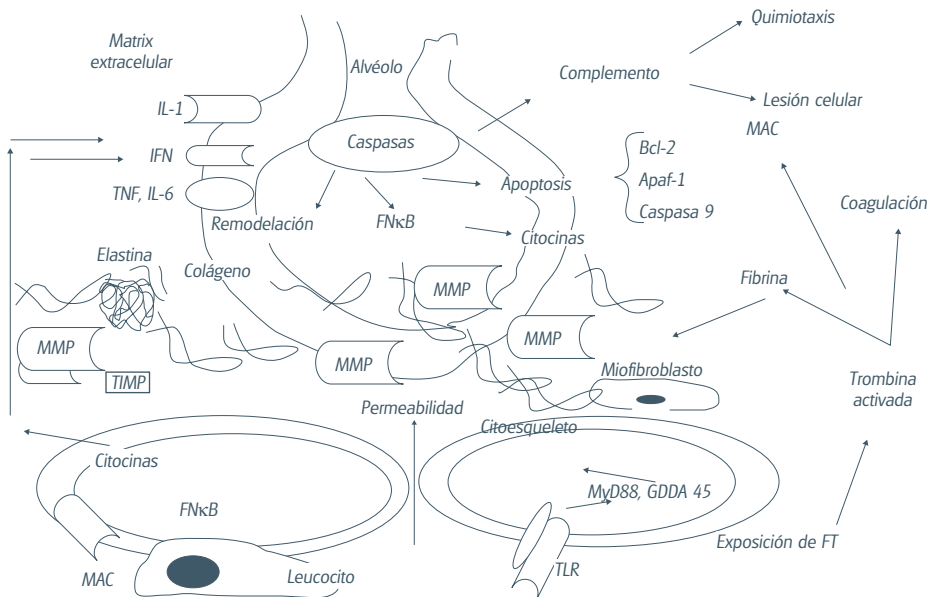


Figura 26.3. Fisiopatología del síndrome de insuficiencia respiratoria (SIRA).

MMP, metaloproteinasas; IL-1, IL-6, interleucinas 1 y 6; TNF, factor de necrosis tumoral; TLR, receptor Toll; FNκB, factor nuclear KB; MAC, moléculas de adhesión celular (integrinas, selectinas, VCAM); TIMP, inhibidores de metaloproteinasas.

Cuadro 26.7. Mecanismo de lesión pulmonar por ventilación mecánica.

Mecanismo	Características
Lesión estructural	La sobredistensión pulmonar y el choque cíclico de las paredes alveolares ocasiona formación de membranas hialinas, enfisema intersticial y sedoquistes alveolares
Alteraciones del surfactante alveolar	Alteraciones en la producción de surfactante ocasionan aumento en la tensión superficial de la membrana alveolocapilar, aumento del gradiente de presión transpulmonar capilar y fuga de líquido hacia el intersticio pulmonar y alveolar, con la consecuente congestión alveolar
Activación de inflamación local y sistémica	La ventilación mecánica permite la activación del fenómeno de mecano-transducción. Este fenómeno permite que la intensidad de las fuerzas de presión requeridas para la apertura alveolar se transformen en señales intracelulares para la síntesis de moléculas proinflamatorias, que actúan de manera local o sistémica

plasia broncopulmonar y sedoquistes parenquimatosos. El estrés mecánico y la tensión sobre los tejidos pulmonares son factores que actúan en la génesis de biotrauma, este último se entiende como la lesión pulmonar secundaria a la activación de los mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios locales y sistémicos a nivel alveolar.⁴⁻⁹

Vlahakis demostró que la ventilación controlada por presión causaba liberación de citocinas y proteasas de los macrófagos alveolares y que el estiramiento cíclico incrementaba la expresión en células bronquiales y alveolares de IL-8, TNF, IL-1 β , IL-6, quimioquina 2, ciclooxigenasa A2, activador del plasminógeno tipo 1, factor tisular y urocinasa. Esta respuesta inflamatoria y procoagulante amplificada sería la responsable de la propagación de la lesión hacia la totalidad del pulmón y su diseminación sistémica⁸ (Cuadro 26.7).

Tratamiento

Los tratamientos que se han probado directamente en SIRA no han demostrado ser del todo efectivos, sólo han disminuido la mortalidad en grupos específicos de pacientes. El tratamiento que hasta ahora ha demostrado disminuir las complicaciones y la mortalidad es el relacionado con las técnicas de protección pulmonar. En cuanto a las maniobras generales de soporte destaca el manejo conservador de líquidos y el soporte nutricional, los cuales han mostrado disminución del tiempo en ventilación mecánica y de estancia

hospitalaria. Respecto de la terapia farmacológica la evidencia es débil o casi inexistente. Otros tratamientos como los esteroides, óxido nítrico y prostaglandinas no aparentan reducción de la mortalidad, y en el caso del surfactante aparenta su incremento. Se destaca la nueva evidencia acerca de la oxigenación con membrana extracorpórea que aparenta ser útil en pacientes con falla respiratoria severa y que otras terapias como la ventilación líquida y ventilación de alta frecuencia no han demostrado disminuir la mortalidad y no son tratamientos de primera línea. La ventilación no invasiva en el tratamiento del SIRA ha tenido un auge reciente, no obstante está demostrado que sólo retrasa el tiempo y la decisión de apoyo mecánico invasivo, motivos que pueden aumentar la mortalidad en estos pacientes, por lo que en la actualidad no se recomienda.

Indudablemente en el contexto del paciente con SIRA secundario a sepsis grave o choque séptico, el tratamiento debe ser guiado por los lineamientos establecidos de la campaña de supervivencia en sepsis (CCS), haciendo hincapié en que el control oportuno de la causa desencadenante es la meta terapéutica y principal objetivo de manejo⁴⁻⁶ (véase el Capítulo 19).

Tratamiento hídrico de los pacientes con SIRA

Recientemente se ha creado una polémica sobre el uso y abuso de coloides y cristaloides en la reanimación de los pacientes con sepsis y de las complicaciones secundarias a nivel pulmonar (congestión alveolar, derrame pleural, sobrecarga hídrica, agravamiento del SIRA). Estudios publicados en años anteriores demostraban disminución en los días sin ventilación mecánica, pero sin cambios significativos en la mortalidad de los grupos tratados con terapias conservadoras o con la administración de soluciones con albúmina y diuréticos.¹⁹

En el estudio ARDS Network (*Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network*) llevado a cabo por The National Heart, Lung, and Blood Institute, que incluyó 1 000 pacientes intubados que cumplieron definición de SIRA, elegidos de forma aleatoria en manejo conservador y en manejo liberal de líquidos, se demostró que no existieron diferencias significativas en mortalidad, falla renal, hepática o coagulopatía entre el manejo conservador *vs.* liberal, pero sí mejoría en los índices de oxigenación, días sin apoyo mecánico ventilatorio (14.6 *vs.* 12.1, $p < 0.001$) y menos días de estancia en la UCI (13.4 *vs.* 11.2, ($p < 0.001$). No obstante y a pesar de los resultados, la aplicabilidad de éstos no es posible a todos los pacientes, ya que la población estudiada

no fue homogénea y quienes responden mejor a la terapia conservadora son los pacientes con SIRA de origen primario y en quienes no tenían la necesidad de una terapia de reemplazo hídrica agresiva.²⁰

Por lo tanto, con esta evidencia se recomienda el uso de una terapia de soporte hídrico conservadora en aquellos pacientes con SIRA primario y en quienes no se requiere reanimación hídrica agresiva.

Dieta

El soporte nutricional varía ampliamente entre las instituciones que manejan pacientes críticos. La implementación de estrategias fundamenta disminución del tiempo de ventilación pero no ha demostrado efecto sobre la mortalidad. De los estudios realizados se puede destacar dos aleatorios, que incluyeron 100 pacientes con LPA que recibieron suplementación con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gamma-linoleico (GLA) por 14 días, y que en el comparativo mostró mejoría de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, en 317.3 vs. 214.3 al día 4 y de 214.2 vs. 56.4 al día 7, sin diferencia a los 14 días o alta. También incrementó el número de horas libres de ventilación mecánica.²¹

En otro estudio de 146 pacientes con comparativo de EPA y GLA *versus* dieta estándar isocalórica e isonitrogenada, los días de requerimiento de ventilación fueron menores en el grupo de intervención (11 vs. 16.3, p 0.011), con disminución en los días de estancia en UCI (12.8 vs. 17.5, p 0.016) y en el desarrollo de una nueva disfunción orgánica (8 vs. 28%, p 0.015 con NNT 5).²²

Técnicas de reclutamiento y protección pulmonar

La ventilación protectora pulmonar (VPP) se utiliza para nombrar a las técnicas de ventilación mecánica que están dirigidas a evitar la progresión del SIRA. Estas técnicas se basan en evitar el colapso, sobredistensión alveolar y barotrauma, para lo cual sus principales lineamientos incluyen evitar volúmenes y presiones pulmonares lesivos (presión transpulmonar < 30 mm Hg), así como mejorar el reclutamiento de alvéolos colapsados y mantenerlos abiertos durante todo el ciclo respiratorio.²³

La revisión sistemática más reciente comparó los bajos volúmenes corrientes (V_t) (< 7 mL/kg) con reducción de la mortalidad comparados con V_t 10 a 15 mL/kg en pacientes con SIRA o LPA. Los estudios están limitados por la heterogeneidad, pero mostrando que

los Vt bajos con Vt de no más de 7 mL/kg, y presiones mesetas menores de 30 cm H₂O, mejoran la mortalidad a diferencia de grupos tratados con modos de ventilación convencionales (NNT de 9 a 47 con 43% de mortalidad en el grupo convencional), no obstante se ha demostrado que los grupos de comparación han sido manejados con técnicas de ventilación mecánica más agresivas que incluyen volumen corriente elevado y presiones meseta elevadas, reflejándose en mayor mortalidad.²³

Además los Vt bajos (5 a 8 mL/kg) pueden reducir el riesgo del desarrollo de lesión pulmonar y muerte comparado con Vt alto (9 a 12 mL/kg) en pacientes que requieren ventilación mecánica aun cuando no se ha desarrollado SIRA, resultado reflejado en una revisión sistemática de 20 estudios con riesgos relativos de 0.33 (IC 95%, 0.23-0.47) y 0.64 (IC 95%, 0.46-0.86) y además con efecto beneficioso protector para el desarrollo de infección pulmonar y atelectasias.²⁴

El apego a estas medidas de protección pulmonar en pacientes con LPA además se puede asociar con disminución de mortalidad a 2 años, en donde la adherencia a cada estrategia de protección pulmonar se vincula con una disminución de 3% en la mortalidad por cada medida utilizada.²⁵

Ventilación mecánica y PEEP

Otro aspecto muy importante dentro de los protocolos de la ventilación de protección pulmonar es el seguimiento por medio del monitoreo de la mecánica pulmonar y la prevención del colapso pulmonar, para lo cual el manejo del PEEP se hace necesario. La aplicación de PEEP permite tener los alvéolos no colapsados abiertos, evitando el cizallamiento de las paredes alveolares y evitar el atelectrauma. Así también se consideraba que el mantener niveles altos de PEEP permitiría el reclutamiento de unidades alveolares colapsadas, no obstante se ha demostrado que aun con presiones de PEEP elevadas no se logra vencer la presión de apertura alveolar y, por tanto, el daño es mayor en las unidades alveolares sobredistendidas.

Los niveles altos de PEEP no se asocian con disminución de la mortalidad en adultos, pero marcan una tendencia a reducir la mortalidad en el subgrupo de pacientes portadores de SIRA. Esto, reconocido en una revisión sistemática de tres estudios en donde el análisis mostró disminución de la mortalidad hospitalaria de 34.1% vs. 39.1%, con disminución en el requerimiento de terapias de rescate.²⁶

Combinación de PEEP y volumen corriente bajo Vt

Las estrategias de utilización de bajo volumen corriente, como se describió previamente, están asociadas con la reducción de la mortalidad hospitalaria en pacientes con SIRA; además las estrategias de PEEP alto pueden reducir la necesidad de terapias de rescate en el tratamiento de la hipoxemia.

La combinación de PEEP con bajo volumen corriente se asoció con disminución en la necesidad de utilización de terapias de rescate en el tratamiento de la hipoxemia, mostrando disminución de mortalidad hospitalaria y de mortalidad general al término de los seguimientos.^{27,28}

También se ha demostrado en diferentes estudios experimentales en animales, que no existe diferencia en la mortalidad si se utilizan de manera constante niveles de PEEP elevados (> 13 cm H₂O) o menores (6 a 8 cm H₂O).²⁸

Amato *et al.* basaron su técnica de reclutamiento en el monitoreo de la curva de P-V, en la cual monitoreaban los cambios que surgían por la aplicación de presión positiva continua de 40 cm H₂O con PEEP de 2 cm H₂O por arriba del punto de inflexión inferior durante 40 s; su principal resultado fue que encontraron incremento en el índice de oxigenación con respecto al basal después de aplicar las medidas de reclutamiento. Al término de aplicar la maniobra y para prevenir el desreclutamiento se mantuvo una PEEP elevada, en promedio de 16 cm H₂O. No obstante la mejoría de la oxigenación y el volumen pulmonar con el reclutamiento inicial, se ha demostrado que esta técnica requiere de aplicación constante para evitar el desreclutamiento y que independiente de la presión inspiratoria aplicada, la sobredistensión de los alvéolos reclutables es más frecuente y con mayor incidencia de barotrauma²⁹ (Figura 26.4).

Grasso *et al.* estudiaron pacientes ventilados con técnica de protección pulmonar, emplearon como maniobra de reclutamiento alveolar presión positiva continua de 40 cm H₂O durante 40 s. Clasificaron a los pacientes como respondedores a los que tuvieron incremento en el índice de oxigenación de más de 50% posterior a la maniobra. De manera secundaria los hallazgos demostraron que los pacientes que mejor respondían a la maniobra de reclutamiento eran los que tenían mayor o mejor distensibilidad pulmonar, quienes tenían SIRA secundario, menos tiempo de ventilación mecánica y presentaban menores cambios hemodinámicos con las maniobras de reclutamiento. Confirmaron que la respuesta a las técnicas de

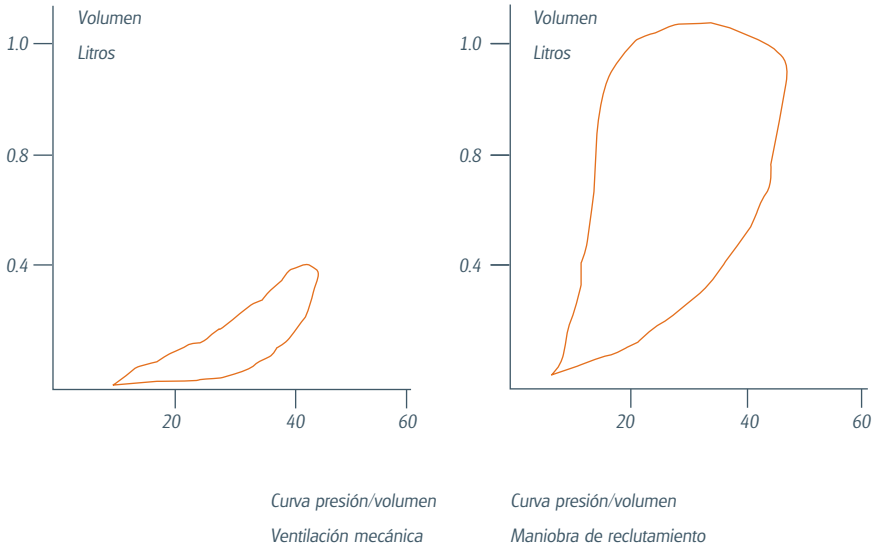


Figura 26.4. Curva de presión volumen antes y después de reclutamiento.

reclutamiento no dependían completamente de la maniobra en sí, sino de factores como tipo de lesión pulmonar, etapa del SIRA y estabilidad hemodinámica previa.³⁰

Posición en decúbito prono

La posición en decúbito prono no es una maniobra de reclutamiento alveolar, sino que permite una distribución homogénea del gradiente gravitacional de inflación alveolar con distribución hacia las áreas dependientes del pulmón. Se utiliza para mejorar la oxigenación y la capacidad residual funcional pulmonar en pacientes con SIRA grave. Esta mejoría se logra a través de los cambios en la presión hidrostática pulmonar, del flujo sanguíneo pulmonar, el peso del corazón y la morfología de la pared torácica. La mejoría en la oxigenación se atribuye al incremento del volumen pulmonar y a la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, así como al reclutamiento de las regiones dorsales del parénquima pulmonar con una distribución más homogénea de la ventilación y la perfusión.³¹

Durante la ventilación mecánica las variaciones en la presión pleural y el nivel de presión positiva empleada condicionan una dis-

tribución preferencial de la ventilación en las regiones dorsales con distribución ventral del aire.³¹

En la posición de decúbito prono la distribución del aire es mayor en las áreas dorsales que en las regiones ventrales. La caja torácica tiene mayor distensibilidad en el área ventral, en el decúbito prono las regiones espinal y dorsal de la caja torácica disminuyen los movimientos torácicos no dependientes y desplazan la ventilación hacia las regiones ventrales. El decúbito prono mejora la expansión del diafragma y cambia la capacidad residual funcional, ya que las presiones pleurales son más uniformes, permite la expansión torácica y evita la formación de atelectasias. De la misma manera los efectos de las maniobras de reclutamiento alveolar son mayores y sostenidos por más tiempo.³²

A pesar de que el decúbito prono mejora la oxigenación en SIRA hasta en 65% de los casos, no ha demostrado que mejore la supervivencia, por lo que no se recomienda el uso para todos los pacientes con SIRA.³²

En modelos experimentales en animales y estudios *post hoc* se ha descrito un mínimo aumento de la sobrevida, sobre todo en pacientes más graves, o con índices de gravedad, medidos por SAPS II (*simplified acute physiology score*), comparados con pacientes con índices de oxigenación mayores o ventilados sin técnicas de protección pulmonar.³²

La evidencia actual es conflictiva, esto se basa en dos estudios, por un lado el estudio Prone-Supine II, que incluyó 344 pacientes con SIRA y moderada a severa hipoxemia, elegidos de forma aleatoria para posición prona o supina en donde las diferencias en mortalidad no fueron significativas ni a 28 días ni a 6 meses de seguimiento, pero en la posición prona incrementó la necesidad de sedación, uso de relajantes musculares, con incremento de complicaciones como la obstrucción de vía aérea, hipotensión, arritmias, mayor requerimiento de vasopresores y decanulación.³¹

Por otro lado, en un estudio más reciente la posición prona por 16 h al día *versus* posición supina, con SIRA e hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$, $\text{FiO}_2 > 60\%$, $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$), con sepsis en 84% de los pacientes (aunque con menor SOFA y requerimiento de vasopresores en el grupo control), la utilización de esta técnica se asoció con disminución de la mortalidad a 28 días (16% *vs.* 32.8%), 90 días (23.6% *vs.* 41%), incremento en la tasa de extubación exitosa (80.5% *vs.* 65%) y menos eventos de paro cardiorrespiratorio (6.8% *vs.* 13.5%), sin diferencias en complicaciones.³³

Esteroides en SIRA

Se han descrito diferentes pautas de tratamiento, no obstante todas ellas no han demostrado ser efectivas en grupos homogéneos de pacientes, en ocasiones se han reportado efectos adversos mayores que los pacientes que no reciben tratamiento. Hasta el momento la mayoría de los estudios concluyen que el beneficio debe ser evaluado contra el riesgo, que la decisión debe ser hecha con base en las consideraciones clínicas de cada grupo médico.³⁴

La justificación teórica de la administración y el posible efecto benéfico de los esteroides es precisamente la capacidad inmunomoduladora que atenúa la respuesta inflamatoria, así como la capacidad de la síntesis de tejido fibroso cicatrizal. De ahí que se han descrito diferentes protocolos de administración, todos ellos dirigidos a evitar la progresión de la etapa proliferativa a fibrótica.³⁴

El primero de ellos, basado en la administración de altas dosis por cortos periodos (30 mg/kg/ 4 dosis), no demostró disminuir la mortalidad significativamente cuando se comparó con el grupo no tratado o con el grupo al que se le administró dosis bajas; concurrentemente se demostró, en un metaanálisis posterior, deficiencias estadísticas, aumento del riesgo de complicaciones infecciosas, así como mejoría no significativa en la mortalidad y los parámetros respiratorios.³⁴

Una vez que se demostró que las altas dosis de esteroide no beneficiaron la evolución del SIRA, se probaron esquemas de tratamiento basados en las llamadas dosis moderadas y de reducción, con base en el hecho teórico de que la administración continua por un tiempo moderado atenuaría la respuesta inmunológica y de fibrosis a nivel alveolar. Los primeros esquemas usaron metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg el primer día; 2 mg/kg/día de los días 2 a 14; 1 mg/kg los días 15 a 21; 0.5 mg/kg los días 22 a 28; 0.25 mg/kg los días 29 y 30 y los días 31 y 32 0.125 mg/kg. Con este protocolo de tratamiento se demostró disminución significativa de la mortalidad hospitalaria (12% vs. 67%), así como retiro más temprano del ventilador mecánico. La variación de dosis de este protocolo de tratamiento ha demostrado también disminuir los días de soporte ventilatorio mecánico, pero no ha logrado mostrar disminución en la mortalidad global.³⁴

Por otro lado, en estudio retrospectivo el uso de esteroides en SIRA en pacientes con neumonía por influenza A H1N1, se asoció con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (33.7% vs. 16.8%), incremento de infecciones dentro de la UCI (45.58% vs.

35.2%), neumonía adquirida dentro de UCI (41% vs. 26.4%), e incremento de los días de ventilación mecánica (17% vs. 13%).³⁵

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

En la VAF se usa una fuente con flujo pulsátil a alta frecuencia que se introduce a alta presión en las vías respiratorias. En años anteriores la VAF tomó un repunte en el tratamiento del SIRA en pacientes adultos, no obstante por la baja disponibilidad de los equipos y los fracasos en mejorar la mortalidad, se ha restringido el uso a sólo como terapia de rescate. Existen diferentes tipos de técnicas de aplicación de VAF. En la actualidad los equipos son menos complicados de manejar y el cambio de un ventilador convencional a uno de alta frecuencia no ocasiona descontrol hemodinámico grave. La mayoría de estas técnicas y protocolos de VAF van agregadas con técnicas de reclutamiento, las cuales se recomienda aplicar una vez que se conecta por primera vez al equipo y cuando son necesarias. Independiente de la técnica utilizada se ha demostrado que no existe diferencia significativa en la mortalidad de los grupos tratados y sólo mejoría en la oxigenación, por este motivo aún se considera como terapia de rescate.^{36,37}

507

La evidencia más reciente no muestra diferencia en la mortalidad a 30 días, ni del tiempo de estancia en UCI (Ensayo OSCAR), y en otro estudio multicéntrico con terminación temprana del mismo, en pacientes con SIRA moderado a severo y aplicación temprana de esta terapia mostró tendencia al incremento de la mortalidad hospitalaria (Ensayo OSILLATE). Por tanto, destacamos que en la más reciente revisión sistemática de Cochrane, aunque se manifestó disminución de la mortalidad al utilizar esta modalidad de ventilación, la revisión no incluyó los ensayos más grandes descritos previamente (OSCAR y OSCILLATE). Por tanto, esta medida deberá utilizarse con cautela.^{36,37}

Óxido nítrico

El óxido nítrico endógeno es sintetizado por la NADPH (dinucleótido fosfatasa de nicotinamida adenina), juega un papel relevante en los mecanismos de activación de las células endoteliales y del músculo liso vascular y como importante mediador en el mecanismo fisiopatológico de la sepsis. Su uso terapéutico en SIRA fue

descrito por primera vez en 1989, se fundamenta en la relajación del músculo liso vascular, que mejora la perfusión alveolar y disminuye los cortocircuitos intrapulmonares, mejorando la oxigenación; se han reportado porcentajes de respuesta de hasta 50% en pacientes sépticos y más de 60% en pacientes no sépticos.

La mejoría en la oxigenación se observa desde los primeros minutos, seguida de la disminución progresiva de las presiones intrapulmonares y la disminución de las concentraciones de oxígeno requeridas; estos resultados se han logrado con dosis desde 0.1 ppm, y hay reportes en donde se han utilizado hasta 40 ppm; dosis más elevadas no se recomiendan.

La reciente revisión sistemática no mostró diferencias en la mortalidad a 28 días, tampoco se observó beneficio en la duración de ventilación mecánica ni del tiempo de estancia en UCI, pero sí marcó un incremento en el riesgo de lesión renal. Una de las grandes desventajas del tratamiento es su alto costo. Por lo que actualmente sólo se recomienda como terapia adjunta y en ocasiones como tratamiento de rescate.³⁸

Surfactante

El surfactante está compuesto en 90% por lípidos, 10% por proteínas asociadas. La conservación de la estructura es muy similar en varias especies animales, motivo por el cual en la década de 1990 se utilizaba un compuesto bovino. En la actualidad el uso terapéutico en SIRA es con surfactante sintético y con un compuesto recombinante creado por ingeniería genética. No obstante la mayoría de los estudios en donde se ha probado el uso terapéutico han sido de metodología diferente, con población heterogénea y sin un protocolo preciso de administración del compuesto. Todos ellos mostraron mejoría en la oxigenación, pero no significancia estadística para disminuir la mortalidad.

Estudios recientes, en la última década, con compuestos recombinantes y enriquecidos con diferentes compuestos de proteínas asociadas con surfactante, en protocolos de dosis crecientes, han demostrado mejoría en la oxigenación, disminución en la concentración de IL-6 en lavado broncoalveolar y disminución de los días de ventilación mecánica, no obstante y aunque algunos estudios han mostrado que no existe diferencia en la mortalidad a 28 días, cuando se comparan a largo plazo (180 días) marca un incremento de mortalidad (49% vs. 39.3%), y aumento de efectos adversos como

la hipotensión. Por lo que en este momento no se recomienda el uso de surfactante de manera rutinaria en los pacientes con SIRA.³⁸⁻⁴⁰

Prostaglandinas

En pacientes con SIRA las prostaglandinas mejoran el flujo sanguíneo pulmonar a los alvéolos ventilados, lo que mejora la oxigenación y disminuye la hipertensión pulmonar. En la actualidad se encuentran en estudio terapéutico la prostaglandina E1 (PGE1), la prostaciclina G1 (PGI²), y los inhibidores de tromboxano y de 5-lipooxigenasa.

La administración de PGE1 disminuye la presión pulmonar media, las resistencias pulmonares y vasculares sistémicas, aumenta el índice cardíaco, la disponibilidad de oxígeno, pero aumenta el consumo cardíaco. En estudios iniciales con humanos se demostró mejoría en la oxigenación, mejoría en la hemodinámica pulmonar y sistémica y en un subgrupo específico de pacientes tratados tempranamente, disminución de la mortalidad a 30 días. No obstante en la más reciente revisión sistemática no existen diferencias.⁴¹

509

Beta-agonistas

Estos fármacos han mostrado prevenir el secuestro de neutrófilos intraalveolares, potenciar la apoptosis de leucocitos, evitar la lesión de neumocitos tipo II, estimular la síntesis de surfactante, y evitar el daño epitelial en cierto tipo de infecciones bacterianas. Los ensayos recientes han sido terminados por inutilidad mostrando incremento de la mortalidad a 28 días (Estudio BALIT-2). Por el momento no se puede recomendar su uso sistemático.⁴²

Relajantes neuromusculares

Sin duda este es un tema que causa controversia, en la actualidad el bloqueo neuromuscular es satanizado en la mayoría de las UCI, por todos los efectos secundarios que se le atribuyen. Sobre todo en los pacientes con SIRA, según la CCS debe ser reevaluado el uso en condiciones clínicas específicas, monitoreando el efecto de manera continua.

Se ha demostrado que los relajantes musculares reducen el consumo de oxígeno, mejoran y permiten el acoplamiento del paciente a la ventilación mecánica, mejoran la distensibilidad pulmonar, disminuyen las presiones pico y media, así como el riesgo de

barotrauma. De los relajantes podemos destacar los estudios realizados con cisatracurio, en donde se muestra disminución de la mortalidad cruda a 28 días (31.6% vs. 40.7%), disminución del tiempo de ventilación mecánica, y de complicaciones relacionadas con la ventilación.⁴³

Oxigenación con membrana extracorpórea

La OMEC (o ECMO por sus siglas en inglés) y la asistencia pulmonar extracorpórea (APEEC o ECLA), hasta el momento han mostrado resultados no concluyentes en la mejoría de la hemodinámica pulmonar y la oxigenación, debido principalmente a que los estudios realizados han sido retrospectivos, y los estudios prospectivos han carecido de significancia estadística para demostrar disminución de la mortalidad. Desde el año 2005 se llevó a cabo el estudio CESAR (*Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure*), en el cual se concluye que la utilización de ECMO disminuye la discapacidad a 6 meses y muestra mejoría en la calidad de vida.⁴⁴

510

Conclusiones

El SIRA que se presenta en el contexto del paciente con sepsis grave y choque séptico es una de las primeras y más graves disfunciones orgánicas, ya que un buen porcentaje de pacientes requieren del uso de ventilación mecánica invasiva.

En la actualidad se pueden reconocer dos patrones de presentación, básicamente diferenciados por el origen del daño: primario o secundario.

El SIRA que se presenta en el paciente con sepsis es de origen secundario y aunque el origen de la lesión alveolar es indirecto, la respuesta inflamatoria que montan los componentes de la membrana alveolocapilar es similar y tan intensa como en la lesión directa.

Actualmente se reconocen patrones de respuesta genética, regulan la respuesta inmunopatológica de la membrana alveolocapilar, estos patrones genéticos involucran polimorfismos que se encargan de estimular la síntesis de moléculas inflamatorias, y componentes estructurales de la membrana de la célula endotelial que aumentan la permeabilidad y facilitan la congestión alveolar.

Los criterios diagnósticos previos (AECC) tienen precisión moderada en la correlación por autopsia, por tanto en este momento se

Cuadro 26.8. Principios generales de manejo del SIRA.

<i>Soporte no ventilatorio</i>	<i>Ventilación mecánica</i>
Identificación temprana y tratamiento agresivo de la causa	Volumen corriente de 6 mL/kg (basado en peso corporal ideal)
Complicaciones mínimas potenciales así como infecciones nosocomiales, sangrado gastrointestinal y tromboembolia	Pplat < 30 cm H ₂ O
Nutrición inicial apropiada	Oxigenación adecuada: PaO ₂ = 55 a 80 mm Hg o SPO ₂ de 88 a 95%
Mantenimiento adecuado de los niveles de sedación para facilitar la sincronía ventilador-paciente	Remoción de anhídrido carbónico adecuada Mínima toxicidad de oxígeno manteniendo FiO ₂ < 60%
Evitar en lo posible sedación prolongada y relajantes neuromusculares	Reclutamiento alveolar máximo con niveles apropiados de PEEP

511

definirá SIRA con base en los criterios de Berlín, los cuales tienen mejor valor predictivo.

En la actualidad, en el tratamiento de los pacientes con SIRA son pocas las intervenciones terapéuticas que han demostrado disminuir la mortalidad, las cuales incluyen el control de la sepsis (SSC), las técnicas de protección y las medidas generales de soporte, como uso juicioso de líquidos y nutrición (Cuadro 26.8).

El empleo de cada técnica de protección pulmonar se asocia con disminución de la mortalidad, por tanto, no debe escatimarse en su utilización.

Otras intervenciones terapéuticas han demostrado ser efectivas en mejorar la oxigenación, disminuir los días de soporte ventilatorio, así como mejorar la hemodinámica y mecánica pulmonar, no obstante sin repercusión directa sobre la mortalidad y con el riesgo de aumentar las complicaciones graves.

En lo referente a la terapia medicamentosa, la evidencia es limitada, sólo se destaca la utilidad del bloqueo neuromuscular con cisatracurio, ya que el resto de terapias tiene evidencia conflictiva y muestra en algunos casos incremento de la mortalidad.

Referencias

512

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 2000;342:1334-49.
2. Mendez LJ, Hubmayr DR. New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:29-36.
3. Costello ML, Costello Matéu O, West JB. Stress failure alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Resp Dis*. 1992;145:1446-55.
4. Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar F, Aramburu J. Validity of the diagnostic criteria of the acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva*. 2006;30:212-7.
5. Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):440-5.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
7. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT clinical and functional correlations. *Radiology*. 1999;213:545-52.
8. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1328-42.
9. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:3-11.
10. Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee TS, Koh Y, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2001;27:477-85.
11. Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DM, Marini JJ, Dries MSE. Pulmonary microvascular fracture in patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2368-70.
12. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keeman P, Brun-Buisson C, for the Canadian Critical Care Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1249-56.
13. Dreyfus D, Sauman G. Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294-323.
14. Garcia JG, Verin AD, Herenyiova M, English D. Adherent neutrophils activate endothelial myosin light chain kinase: role in transendothelial migration. *J Appl Physiol*. 1998;84:1817-21.
15. Gao L, Grant AV, Rafaels N, Stockton-Porter M, Watkins T, Gao P, et al. Polymorphisms in the myosin light chain kinase gene that confer risk of severe sepsis are associated with a lower risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1111-8.

16. Christie JD, Aplenc R, Li M, Lanken PN, Fuchs B, Albelda S, et al. Variation in the MYLK gene is associated with development of acute lung injury following major trauma. *Crit Care Med.* 2008;33:124-8.
17. Kamp R, Sun X, Garcia JN. Making genomics functional. Deciphering the genetics of acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:348-53.
18. Garcia JG, Davis HW, Patterson CE. Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. *J Cell Physiol.* 1995;163:510-22.
19. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75.
20. The ARDS Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75.
21. Singer P, Theilla M, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 Apr;34(4):1033-8.
22. Gadek JE, DeMichele SJ, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1999 Aug;27(8):1409-20.
23. Sud S, Sud M, et al. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD004085.
24. Serpa-Neto A, Cardoso SO, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Oct 24;308(16):1651-9.
25. Needham DM, Colantuoni E, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Apr 5;344:e2124.
26. Briel M, Meade M, et al. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):865-73.
27. Putensen C, Theuerkauf N, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):566-76.
28. Villar J, Kacmarek RM, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1311-8.
29. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, et al. Effect protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54.

30. Grasso S; Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002;96:795-802.
31. Rowe C. Development of clinical guidelines for prone positioning in critically ill adults. *Nurs Crit Care*. 2004;9:50-7.
32. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:122-30.
33. Guérin C, Reignier J, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
34. Meter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1006-9.
35. Brun-Buisson C, Richard JC, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 1;183(9):1200-6.
36. Young D, Lamb SE, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):806-13.
37. Ferguson ND, Cook DJ, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):795-805.
38. Afshari A, Brok J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD002787.
39. Kesecioglu J, Beale R, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180(10):989-94.
40. Davidson WJ, Dorscheid D, et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R41.
41. Afshari A, Brok J, et al. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD007733.
42. Gao Smith F, Perkins GD, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multi-centre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 21;379(9812):229-35.
43. Papazian L, Forel JM, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
44. Peek GJ, Mugford M, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63.

MARCADORES EN SEPSIS

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
Pilar Rangel Mejía*

27

Introducción

515

Con la descripción cada vez más detallada de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la sepsis, se ha descrito un buen número de moléculas y sustancias que modulan, amplifican, atenúan la respuesta que el huésped monta ante la respuesta inflamatoria. Dentro de los mecanismos descritos están las sustancias que son marcadoras de la respuesta inflamatoria mediada por la infección, la medición de estas sustancias se ha convertido en una de las principales herramientas en el diagnóstico temprano y el tratamiento satisfactorio de la sepsis.

Una cantidad considerable de sustancias, escalas pronósticas y hallazgos clínicos se han probado con la finalidad de establecerse como el estándar de oro para el diagnóstico temprano de sepsis, pero sólo pocas han demostrado ser útiles y con valores de sensibilidad y especificidad muy variables y dependientes de la población que se analice.

Los avances en el estudio y tratamiento de la sepsis requieren cada vez de mejores y más efectivos marcadores con la finalidad de establecer un grupo más homogéneo de pacientes que permita identificar una anomalía fisiológica particular y que a su vez sugiera la modalidad de tratamiento. En este capítulo nos limitaremos a la descripción de las características más sobresalientes de los marcadores que pueden ser de utilidad en el contexto del diagnóstico y tratamiento de la sepsis.¹⁻³

Definiciones

Con la aplicación, cada vez en más terapias intensivas, de la campaña de supervivencia en sepsis (SSC), se ha logrado establecer un

consenso de diagnóstico y tratamiento oportuno de la sepsis, no obstante para muchos grupos de médicos no es claro el momento en que debe iniciarse el tratamiento, esto quizá debido a que las definiciones de sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción multiorgánica no son claramente conocidas y a que un porcentaje elevado de las decisiones de tratamiento se basan en el análisis erróneo de escalas pronósticas y resultados de laboratorio.^{2,3}

Se han descrito varias pruebas bioquímicas que permiten hacer el diagnóstico oportuno y el tratamiento dirigido, pero muchas de ellas se han desechado, porque a pesar de ser altamente sensibles o específicas, carecen de practicidad y aplicabilidad en todas las poblaciones con sepsis. De ahí que existan sólo pocas pruebas diagnósticas que reúnan los siguientes criterios para considerarlas como un buen marcador en sepsis:

1. *El marcador debe establecer un diagnóstico e identificar a un paciente con la enfermedad que responda a un tratamiento específico*
2. *Debe cuantificar la gravedad de la enfermedad y permitir identificar pacientes que son más susceptibles de tener beneficio o resultados adversos*
3. *Debe medir la respuesta al tratamiento, al determinar cómo un paciente responde a una intervención terapéutica⁴*

De esta manera son pocas las mediciones que se hacen de rutina en un paciente séptico (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, entre otras), las que son útiles para predecir los tres objetivos principales dentro del algoritmo de abordaje integral del paciente con sepsis.

- *Para el diagnóstico:* procalcitonina, complemento, actividad de endotoxinas, y otras
- *Para el pronóstico:* APACHE II, SOFA, SAPS, y otras
- *Para el monitoreo del tratamiento:* procalcitonina, proteína C reactiva, complemento, etc.

De tal manera que los marcadores medidos en sepsis no necesariamente reflejan todos los complejos mecanismos involucrados en la fisiopatología del síndrome y aun la presencia de algunos de ellos no discriminan la presencia de infección (condición necesaria para el diagnóstico). Así, se busca que un marcador de sepsis reúna las siguientes características:

1. *Ayude al diagnóstico temprano*
2. *Permita la diferenciación temprana entre inflamación por infección y por otras causas*
3. *Permita pronosticar la evolución de complicaciones graves como choque o falla multiorgánica*

4. Permita la diferenciación entre infecciones, virales, bacterianas o inclusive por hongos, así como facilite monitorear la evolución del tratamiento.⁵⁻⁸

Marcadores utilizados en sepsis

La compleja interrelación de todos los mecanismos en sepsis origina una serie de respuestas complejas, desencadenadas por toxinas bacterianas, moléculas integrales de la membrana celular, receptores plasmáticos, citocinas, hormonas, etc., las cuales pueden ser medidas de forma cuali o cuantitativa. Desafortunadamente son pocos los que en la práctica clínica son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la evolución del tratamiento (Cuadro 27.1)

517

Cuadro 27.1. Biomarcadores de uso probable en sepsis.

Marcador	Incremento	Disminución
Productos microbianos	Endotoxina, antígeno entero-bacterial Antígeno de <i>Candida</i> , DNA bacterial	
Parámetros fisiológicos	Temperatura, frecuencia cardíaca, índice cardíaco, frecuencia respiratoria	Temperatura, presión arterial, resistencia vascular sistémica, gasto urinario
Células hematopoyéticas	Neutrófilos, monocitos	Neutrófilos, monocitos, plaquetas
Marcadores de superficie celular	Polimorfonucleares, monocito CD11b, monocito CD 63, monocito CD64, selectina E	Monocitos, HLA-DR, monocito TNF
Receptores solubles	IL-2R, selectina sE, ELAM-1s, TNF-Ris, TNF-RIIs, CD14s, ICAM-1s	
Citocinas	IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, TGF, MIP-1, HMG-1, Factor de crecimiento de hepatocitos, Leptina, MSH	
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva, proteína, ligadora de LPS, fibrinógeno, 1 antitripsina	Albúmina, prealbúmina

continúa

Cuadro 27.1. Biomarcadores de uso probable en sepsis. Continuación

Marcador	Incremento	Disminución
Mediadores de la coagulación	Productos de la degradación de fibrina, factor de Von Willebrand, fibrinopéptido A PAI-1, TPA, F1 + 2, complejos trombina-antitrombina, dímero D, trombosmodulina, trombospondina plaquetaria, actividad procoagulante	Antitrombina III, proteína C activada, actividad del ATP
Procesos celulares	Apoptosis de linfocitos	Apoptosis de neutrófilos, síntesis de TNF
Misceláneos	Procalcitonina, óxido nítrico, ceramida, lactato, troponina cardíaca I, neopterin, transferrina deficiente de hierro, proteína de unión de ácidos grasos intestinales, mieloperoxidasa, elastasa, lactoferrina, productos de peroxidación	ACTH GSH de eritrocito

518

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina, de 13 kDa, presente en humanos sanos en rangos menores de 0.1 ng/mL. En pacientes con infección sus niveles se elevan entre cinco mil y diez mil veces el valor normal.⁵

Durante el estudio de los altos niveles de PCT en neoplasias neuroendocrinas, se demostró que la PCT también se eleva en el suero de los pacientes en condiciones de inflamación sistémica grave, como en lesiones por inhalación, quemaduras graves, pancreatitis, golpe de calor, infarto mesentérico, politrauma, cirugías extensas, choque tóxico y sepsis. La principal fuente de PCT en sepsis e infección es de las células parenquimatosas no neuroendocrinas en el organismo (pulmón, hígado, riñón, grasa, músculo, estómago), las cuales carecen de la capacidad para sintetizar la hormona madura.^{9,10}

Los valores pueden estar elevados de manera transitoria en pacientes con trauma grave, cirugía mayor o quemados graves, a diferencia de los pacientes con infecciones graves y sepsis, donde los valores son superiores a 0.5 ng/mL, mientras que los niveles mayores de 2 ng/mL indican alto riesgo de choque séptico, los niveles mayores de 10 ng/mL indican alto riesgo de disfunción multiorgánica.^{11,12}

El uso de la determinación de PCT en el paciente con infección grave y sepsis, se ha convertido en un tema polémico. Estudios anteriores demostraron que su titulación era un buen marcador de la gravedad en sepsis, se establecieron niveles plasmáticos superiores a 0.5 ng/mL como indicadores de infección, mientras que los niveles mayores de 2 ng/mL indican alto riesgo de choque séptico, y los niveles mayores de 10 ng/mL señalan alto riesgo de disfunción multiorgánica. Estos valores se han determinado según la tendencia de diferentes ensayos clínicos en pacientes graves, y más aún se han utilizado como marcadores de seguimiento del tratamiento antibiótico efectivo. No obstante existen estudios recientes sobre el uso de la PCT como marcador en sepsis, en donde los resultados no alientan su utilización como marcador útil.¹³

Tang *et al.* concluyen que la PCT no puede diferenciar de manera confiable la sepsis de otras causas no infecciosas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes adultos críticamente enfermos, inclusive recomiendan no fomentar el uso de la procalcitonina en el escenario de cuidados críticos. Becker *et al.* concluyen que la determinación de la PCT es de utilidad como marcador en el contexto de inflamación sistémica grave, infección y sepsis, sin embargo existen contradicciones en cuanto a la utilidad diagnóstica y pronóstica en los estudios revisados. Debido a que las características de los pacientes y los escenarios clínicos varían de manera importante, los resultados son difíciles de interpretar y pueden ser equivocadamente extrapolados en su uso clínico.^{13,14}

Interleucinas

Las citocinas son una familia de proteínas de 7 a 10 kDa que intervienen a todos niveles en la homeostasis del sistema inmune. Tradicionalmente se clasifican según su principal efecto regulador (aunque algunas comparten acciones en diferentes sistemas) en citocinas proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias más estudiadas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF) son responsables de la disfunción orgánica secundaria a sepsis. Mientras que las citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-4) se encargan de equilibrar la respuesta, o dirigirla hacia una respuesta puramente contrainflamatoria y/o depresión del sistema inmune. Cada una de estas respuestas está gobernada por determinantes genéticos que predisponen a la presencia de una u otra variante de respuesta al síndrome séptico e influyen directamente en la mortalidad de los enfermos¹⁵ (Cuadro 27.2).

El estudio de los niveles séricos de interleucinas como IL-1, IL-6 y TNF en etapas tempranas de sepsis y su correlación con la supervivencia del paciente ha sido analizado en diferentes estudios, los resultados de éstos mostraron que 54% de los pacientes con sepsis tenían niveles detectables de TNF- α , 37% tenían niveles elevados de IL-1 y en alrededor de 80% de IL-6. Los niveles de citocinas eran superiores que los de enfermos críticos sin sepsis y que los voluntarios sanos, no obstante el único marcador que demostró estar directamente relacionado con la morbilidad fueron los niveles elevados de IL-6.¹⁵⁻¹⁷

El TNF, inicialmente conocido como caquectina, fue la primer citocina implicada en la patogenia de la sepsis. Los niveles séricos de TNF se encuentran elevados en pacientes con sepsis, aunque dicha elevación depende tanto de la gravedad como del tipo de proceso séptico. En esta discordancia se implica la presencia de receptores solu-

Cuadro 27.2. Principales interleucinas como marcadores en sepsis.

Marcador	Evaluado en estudios experimentales	Evaluado en estudios clínicos	Evaluado como factor pronóstico	Comentario
IL-1	SÍ	A	Sí** (m)	Se correlaciona con el SOFA (Score Organ Failure Acute)
IL-1b	SÍ	A		Está incrementada en los pacientes con sepsis comparada con los pacientes sin sepsis
IL-6	SÍ	B	Sí*	Distingue la supervivencia a los 28 días en los pacientes con choque séptico
IL-8		B	Sí***	Niveles altos se relacionan con disfunción orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada
IL-12	SÍ	C	SÍ	Predictor de mortalidad en sepsis posoperatoria
IL-18	SÍ	B (S)	SÍ	Distingue la supervivencia a los 28 días en los pacientes con choque séptico
TNF	SÍ	C	SÍ	Distingue la supervivencia a los 28 días en los pacientes con choque séptico

* Sensibilidad y especificidad menor de 90%; ** sensibilidad mayor de 90% pero especificidad menor de 90%; ***sensibilidad y especificidad mayor de 90%; A, estudio clínico con menos de 20 pacientes; B, estudio clínico con más de 50 pacientes; (S), sólo involucra pacientes quirúrgicos; m, sólo involucra pacientes no quirúrgicos. *Critical Care*. 2010;14:2.

bles circulantes y el momento de la determinación plasmática. Esta molécula es la primera citocina que se libera posterior a la agresión de un agente infeccioso. Es un activador de la inmunidad innata y favorece la acción de las células fagocíticas. Diversos polimorfismos genéticos se han identificado en el gen del cromosoma 6 donde se codifica, lo que explica en parte la producción diferente en cada paciente (véase la Figura 23.1). Esta diversidad en la síntesis de TNF ha sido la principal causa de que no se haya convertido en un marcador determinante en el diagnóstico. Los polimorfismos más importantes y relacionados con sepsis severa o choque séptico son: polimorfismo 308G/A, del cual las variantes más frecuentes pueden ser el alelo TNF-1 y la segunda como TNF-2; y el polimorfismo TNF- β -NcoI.

Stüber describió la mayor incidencia de homocigotos con sepsis grave para TNF- β 2 (42%) contra 10% de TNF- β 1. Los pacientes que fallecieron tenían alta incidencia de TNF- β 2 y mayores niveles circulantes de TNF- α . Waterer describió resultados similares en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, encontró que los sujetos con TNF- β 2 tienen mayor riesgo a desarrollar choque séptico y que el genotipo secretor (TNF- β 1) se asoció con mayor frecuencia de SIRA.^{18,19}

La IL-6 ha sido el único marcador evaluado en un estudio controlado. El estudio de Panacek *et al.* con respecto al uso de afelimumab, un anticuerpo anti-TNF, demostró la correlación entre IL-6 y la mortalidad en pacientes con sus altos niveles séricos. Esta interleucina es producida por varios tipos de células, incluidos monocitos, macrófagos y células endoteliales. Su producción es estimulada tanto por bacterias gramnegativas como grampositivas, virus, LPS, TNF, IL-1 β , IFN- γ y factor de crecimiento derivado de plaquetas.²⁰

La IL-6 es necesaria para iniciar una respuesta inflamatoria efectiva ante la infección, pero los niveles elevados se asocian con DOM, con la severidad de la infección y aumento en la mortalidad. La IL-6 se produce entre las 2 y 4 h después del inicio de la respuesta inflamatoria, tiene la ventaja de ser fácilmente detectable aun más que las otras citocinas y permanece elevada por periodos más largos. Diversos estudios han comparado el potencial como marcadores tanto de la IL-6 como de IL-8, no obstante con resultados contradictorios, destacando en cada una de ellas su valor pronóstico ante la infección clínica o su capacidad para ser detectadas precozmente.²¹⁻²⁴

Los estudios de polimorfismos genéticos de esta interleucina como marcador han demostrado que en pacientes quirúrgicos sépticos no existe asociación entre un genotipo específico y los niveles de IL-6, por lo contrario la mortalidad fue significativamente menor en los

sujetos homocigotos al alelo que estimula la síntesis, a diferencia de los sujetos heterocigotos que fallecieron y que tenían niveles elevados de IL-6. En otros estudios se ha demostrado que el genotipo homocigoto GG está más frecuentemente relacionado con sepsis neonatal en infantes prematuros y que el genotipo heterocigoto GC es protector.²⁵⁻²⁸

La IL-10 junto con IL-4 son las citocinas antiinflamatorias más potentes, son sintetizadas por linfocitos Th2, su principal acción es la inhibición en la síntesis de otras citocinas inflamatorias. El gen que codifica la IL-10 se encuentra en el cromosoma 1. La IL-10 regula a la baja la producción de citocinas proinflamatorias, potenciando la liberación de antagonistas de receptores de IL-1 por leucocitos polimorfonucleares y monocitos activados, inhibe la activación de células T específicas de antígeno y la proliferación de las mismas. Se ha demostrado que los niveles de IL-10 en plasma están elevados en sepsis, choque hemorrágico, trauma múltiple, infecciones por micobacterias e infecciones parasitarias. Los niveles altos de IL-10 se correlacionan con la severidad de la enfermedad reflejada en los índices pronósticos, y con los niveles elevados de IL-6.²⁶⁻²⁸

La IL-18, previamente conocida como inductor del IFN- γ , tiene una potente acción inmunomoduladora que involucra las células T. Los niveles de IL-18 se correlacionan con la severidad y junto con la IL-6, se encuentran considerablemente altas en pacientes con infección por grampositivos a diferencia de los pacientes con infecciones por gramnegativos.²⁰⁻²⁴

La IL-8 es una citocina proinflamatoria que estimula la migración de neutrófilos y macrófagos a sitios de inflamación, se incrementa en los estadios tempranos de la sepsis y se correlaciona con los niveles altos de IL-6. Se ha reportado que la IL-8 es significativamente alta en sepsis y DOM secundaria a ésta, en fecha reciente se ha encontrado en niveles de significancia alta en pacientes que mueren por SIRA.^{20,21,28}

Marcadores de origen endotelial

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un radical libre formado por la sintetasa de NO, la cual rápidamente convierte la L-arginina a óxido nítrico y L-citrulina. En estado gaseoso el NO a menudo es medido de manera indirecta por sus metabolitos, como nitrito y nitrato. Está directamente relacionado con la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular/endotelial, la hipotensión y el estado de choque vasodilatado. También inhibe la síntesis de endotelina-1, un potente vasoconstrictor.²⁹⁻³¹

La producción de NO se incrementa en la sepsis así como en el SIRS de otro origen, quemaduras y golpe de calor; en este último la producción excesiva de NO es proporcional a la severidad de la enfermedad; y en otros estudios clínicos los niveles de NO se han utilizado como un predictor de morbilidad posoperatoria.²⁹⁻³²

Endocan

Dentro de los marcadores que se pretende sean de fácil detección, así como de bajo costo, se encuentra el endocan (molécula específica de células endoteliales 1). Es un proteoglicano de sulfato de dermatán de 50 kDa, que se expresa en las células endoteliales de pulmón y riñón. La IL-1 y TNF inducen una regulación al alza de RNA mensajero de endocan y la liberación sostenida de la molécula por el endotelio. El endocan se une a los leucocitos vía el antígeno asociado a función leucocitaria (LFA) 1, con lo que inhibe la interacción entre este antígeno y la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y potencialmente las funciones de los leucocitos mediadas por LFA-1.³³⁻³⁵

En el estudio prospectivo de Scherpereel *et al*, se sugiere que en pacientes sépticos, los niveles de endocan están relacionados con la severidad de la enfermedad así como con el pronóstico del paciente. El nivel medio de endocan encontrado fue de 0.72 ng/mL en voluntarios sanos y 6.11 ng/mL en pacientes con choque séptico, 1.97 ng/mL para sepsis grave y 1.96 ng/mL para pacientes con sepsis.³⁶

Dimetilarginina asimétrica

La dimetilarginina asimétrica (DAA) es un análogo de la L-arginina y un inhibidor endógeno de la síntesis de NO, con propiedades vasoconstrictoras; se ha asociado con DOM, principalmente con falla hepática.³⁷

Endotelina 1

El nivel sérico de endotelina está elevado en varios procesos patológicos, especialmente en sepsis y choque séptico y se correlaciona con la severidad y la mortalidad de la enfermedad.³⁸

Moléculas de adhesión

La interacción funcional entre los leucocitos y el endotelio es dependiente de la expresión de moléculas de adhesión, como ICAM-1 y VCAM-

1, 2. Otras moléculas de adhesión (la molécula de adhesión 1 soluble asociada al endotelio [MA-1sAE], molécula de adhesión 1 soluble intercelular [MA-1SI]) se han vinculado con daño endotelial. Aunque la liberación de estos mediadores no sólo se relaciona con sepsis, los niveles son significativamente más altos en sepsis y choque séptico, que en trauma, posoperatorio o después de infarto agudo de miocardio. Asimismo se han encontrado concentraciones más elevadas en los pacientes no sobrevivientes que los pacientes que sobreviven. Fenómeno que probablemente refleja la intensidad del daño endotelial en cada grupo.³⁹

Marcadores de la activación de la coagulación

La activación de la cascada de la coagulación se asocia con el desarrollo de DOM y mal pronóstico en pacientes sépticos. En la respuesta sistémica del huésped a la infección participa activamente la coagulación, existe consumo de factores anticoagulantes, principalmente proteína C, e inhibición de la fibrinólisis; el resultado de esta activación es la coagulopatía que genera microtrombosis capilar y DOM. Se han estudiado alrededor de 13 de 19 biomarcadores relacionados directamente con la coagulopatía de la sepsis (dímero-D, tiempo de protrombina [TP], tiempo parcial de tromboplastina activada [TPTa], inhibidor del activador del plasminógeno, trombomodulina soluble, proteína C, inhibidor de la trombina activable de fibrinólisis, proteína S, antitrombina, etcétera).⁴⁰

La coagulopatía se presenta universalmente en pacientes con sepsis grave. Los principales indicadores son la elevación de los niveles de dímero-D que se presenta hasta en 99% de los pacientes, el TP prolongado hasta en 93% de los pacientes, acompañado de la elevación del complejo trombina-antitrombina y el fragmento de protrombina y disminución de la proteína S, proteína C y antitrombina en 70%, inhibición de la fibrinólisis, medido por la elevación del inhibidor del activador del plasminógeno en 44%.^{40,41}

Proteína C

La proteína C es una glicoproteína dependiente de vitamina K, que juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis. Circula en el plasma como cimógeno. Se activa mediante los complejos trombina-trombomodulina endoteliales y plaquetarios y requiere de la proteína S como cofactor para su función anticoagulante. La proteína C activada (PCA) tiene propiedades antitrombóticas, profibrinolíticas y antiinflamatorias.⁴²

Por el rol central que tiene en la hemostasia, juega un papel integral en la respuesta del huésped a la infección. La PCA inactiva factores de la coagulación, incrementa la fibrinólisis y en altas concentraciones reduce la liberación de citocinas inflamatorias. Efectos observados *in vitro*, en modelos animales y en humanos, ante la administración de dosis supratrapéuticas, han demostrado que bloquea la liberación de citocinas proinflamatorias, ya que inhibe la activación del FNκβ, evita su traslocación al núcleo celular evitando la transcripción de genes proinflamatorios.

Otro de los efectos identificados en PCA es la regulación a la alza de la proteína de monocitos quimioatrayente 1, la vía receptor 1-proteína C, lo que genera un cambio en el balance de las redes de citocinas hacia el efecto antiinflamatorio. Debido al incremento en el consumo, degradación y/o disminución de la síntesis, la deficiencia de PCA es característica de sepsis severa y esta deficiencia probablemente ocurre antes del diagnóstico de la falla orgánica. Numerosos estudios sugieren que la disminución de PCA circulante en pacientes sépticos se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad.^{43,44}

Dímero D

Dímero D (DD) resulta de la destrucción de los enlaces de fibrina, indicador de la formación del coágulo y su lisis. Niveles elevados de DD se asocian con incremento en la mortalidad, severidad de la sepsis, SIRA y DOM. Éste se ha demostrado como un indicador confiable en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, en quienes al ser asociado con una elevada escala de APACHE II al ingreso y niveles de DD > 2 000 ng/mL, predice el incremento en el riesgo de mortalidad hospitalaria.³⁵⁻³⁷

Marcadores hormonales

Péptido natriurético

El péptido natriurético juega un papel importante en la regulación de la homeostasis y el volumen intravascular. Esta hormona promueve la diuresis y la natriuresis, actúa como vasodilatador y ejerce efectos antimitogénicos sobre los tejidos cardiovasculares. El incremento de los niveles en el plasma se ha identificado como predictor de disfunción cardíaca y muerte en muchas unidades de cuidados críticos, incluidos falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio y choque séptico. Dos

miembros de la familia, el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC), son secretados principalmente por el corazón en respuesta a la dilatación miocárdica inducida por la carga de volumen. Los pacientes con choque séptico presentan disfunción sistólica reversible, depresión miocárdica por sepsis y cuando este marcador es positivo en etapas tempranas de la sepsis, suele indicar una posible progresión con disfunción miocárdica, comúnmente enmascarada por una concomitante elevación del índice cardiaco. Aunque no todos los estudios confirman sus propiedades pronósticas, algunos trabajos sugieren un rol de estos péptidos en varios aspectos de la actividad del sistema inmune en los pacientes críticos.⁴⁵⁻⁴⁷

Péptido natriurético auricular

El péptido natriurético auricular es sintetizado en los miocitos de la aurícula y liberado en respuesta a la distensión auricular causando vasodilatación y natriuresis. Recientemente se ha descrito un receptor específico del péptido natriurético con actividad como mediador de la función y el reclutamiento de los neutrófilos a nivel miocárdico, que sugiere una acción directa sobre los procesos inflamatorios.⁴¹⁻⁴⁶

Péptido natriurético cerebral

Es liberado en primera instancia de los cardiomiocitos ventriculares en respuesta a la tensión y dilatación miocárdica. Sus niveles plasmáticos elevados se correlacionan con la reducción de la función sistólica miocárdica, así también la elevación en los primeros días de estancia en la terapia intensiva se asoció con un incremento en la mortalidad.⁴¹⁻⁴⁴

Moléculas que participan en el sistema inmune

Marcadores del complemento

El sistema de complemento es la parte humoral del sistema innato de inmunidad, que juega un papel significativo en las defensas del huésped contra microorganismos. La activación de este sistema se da de manera temprana ante la infección. Cuenta con tres vías de activación, la clásica, la alterna y la vía de la lectina, cuyo objetivo común es la formación de C3 convertasa y la generación de productos del complemento activados con diversas actividades biológicas como opsonización, endocitosis, ci-

tólisis e inflamación, que resultan en la eliminación de agentes patógenos. Cada elemento de esta cascada tiene funciones específicas, C5a está involucrado en la liberación de especies reactivas de oxígeno, liberación de enzimas lisosómicas de los polimorfonucleares, liberación de histamina de los basófilos y mastocitos, quimiotaxis, contracción de músculo liso, e incremento en la permeabilidad vascular.

El C1q puede unirse directa o indirectamente a los complejos inmunes que contengan antígeno bacteriano, iniciando la activación de la vía clásica, mientras que la vía de la lectina y la alterna se activan directamente por los componentes de la superficie bacteriana. El C3 es el producto final de las tres vías, éste formará el complejo de ataque a la membrana (C5b-9) o también llamado complejo terminal del complemento, el cual una vez unido a la membrana facilita la lisis del microorganismo.^{45,46}

Varios estudios clínicos indican que la activación del complemento ocurre de manera temprana durante la sepsis, lo que se demuestra con la titulación elevada de las concentraciones en suero de C3a y C5a. Estos niveles eran significativamente más altos en pacientes no sobrevivientes y en aquellos que presentaron falla multiorgánica, caso contrario en enfermos que tuvieron grados menores en la gravedad de sepsis y quienes sobrevivían. La inhibición del receptor C3a ha incrementado la supervivencia durante la sepsis. Los anticuerpos anti-C5 alivian los síntomas de SIRA en sepsis primaria.⁴⁴⁻⁴⁹

Receptor sensibilizador soluble expresado sobre células mieloides 1 (RSsECM-1)

El RSECM-1 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, su expresión es regulada sobre células fagocíticas ante la presencia de bacterias y hongos. Una forma soluble del RSECM-1 (RSsECM-1) es liberada de fagocitos activados. En estados inflamatorios de origen no infeccioso el RSsECM-1 se expresa débilmente. La medición del nivel de RSsECM-1 en líquidos biológicos como el plasma y lavado broncoalveolar de pacientes con procesos inflamatorios a nivel pulmonar, ha mostrado ser de ayuda para identificar procesos infecciosos, mientras que la titulación del descenso de los niveles de RSsECM-1 está asociada con resultados clínicos favorables.^{50,51}

Factor inhibidor de la migración de monocitos

FIMM es un mediador pleiotrópico porque tiene actividad hormonal, enzimática y de citocina, está directamente implicado en

la regulación de la respuesta inflamatoria inmune. Es producido en los monocitos y los macrófagos, y en una variedad de células endocrinas. La concentración plasmática de FIMM está elevada en sepsis grave y mucho más en pacientes con choque séptico. Se ha encontrado también que los niveles de FIMM fueron significativamente más altos en pacientes no sobrevivientes a diferencia de los sobrevivientes. En estudios comparativos de pacientes con sepsis, tanto el FIMM como la IL-6 se encontraron significativamente más altos en pacientes que fallecieron, con concentraciones de FIMM > 1 100 pg/mL (sensibilidad de 100% y especificidad de 64% para predecir resultado fatal). También se ha encontrado que los niveles sanguíneos altos de FIMM en las 6 h posteriores al posoperatorio de *bypass* se asoció con mal pronóstico.⁵²⁻⁵⁶

Grupo 1 de alta morbilidad

Es una proteína altamente conservada ligada al DNA, con propiedades proinflamatorias similares a las citocinas. El G1AM es considerado un mediador tardío y es liberado entre las 8 y 32 h siguientes a la exposición de endotoxinas. El G1AM se mantiene con concentraciones plasmáticas elevadas, a pesar de que las citocinas como IL-6, IL-8 e IL-10, han retornado a valores casi normales.⁵⁷⁻⁶¹

Moléculas HLA-DR

La inmunoparálisis es una de las complicaciones más catastróficas durante el transcurso de la sepsis, ya que el organismo se vuelve incapaz de resolver la infección, aumentando la posibilidad de presentar un pronóstico adverso. Es inducida principalmente por el desequilibrio existente entre las moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que se refleja en los altos niveles de IL-10, estimulación continua por LPS y niveles altos de TNF. El antígeno leucocitario humano monocítico tipo DR (HLA-DR) pertenece a la familia del complejo principal de histocompatibilidad tipo II, que se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Éstas presentan fragmentos específicos de péptidos a las células T cooperadoras, activándolas e iniciando una respuesta inmune específica contra el antígeno. Los monocitos expresan de manera constitutiva HLA-DR. Experimentos *in vitro* han mostrado que la regulación a la baja de la expresión de HLA-DR resulta en una defectuosa pre-

sentación de antígeno, desequilibrio y déficit en la producción de citocinas proinflamatorias, así como la capacidad reducida en la generación de especies reactivas de oxígeno.⁶²⁻⁶⁵

La titulación de la expresión de HLA-DR ha mostrado ser un marcador útil para el monitoreo de la inmunoparálisis en sepsis, pero también se ha descrito en pacientes con quemaduras severas, revascularización coronaria, cirugía y pancreatitis. El desarrollo de nuevas y más eficientes maneras de determinar el HLA-DR ha permitido establecer valores de corte para la determinación de inmunoparálisis. Así, una determinación de ABC (del inglés *antigen bound per cell*) menor de 5 000, sugiere que el paciente se encuentra en alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves.⁶²⁻⁶⁵

Otros marcadores

529

Acidosis láctica

El lactato es un producto final del metabolismo de la glucólisis anaerobia, se produce por la reducción de piruvato; es la causa más común de acidosis láctica en el paciente grave con SIRS. El hígado y el riñón juegan un papel importante en el uso de lactato en el SIRS. Cuando el flujo sanguíneo hepático disminuye, el hígado no sólo llega a producir lactato, sino que también la depuración intra y extrahepática es baja. Está claro que el SIRS representa una combinación de acidosis láctica de diferentes orígenes. Los niveles de lactato pueden ser un buen predictor de la mortalidad cuando son > 5 mmol/L y este riesgo aumenta cuando existe una mala depuración de lactato dentro de las 48 horas.⁶⁶

Troponinas

Estudios clínicos y experimentales han reportado que el nivel de troponinas cardíacas se incrementa en sepsis y pueden indicar disfunción miocárdica y pronóstico adverso. Las troponinas son proteínas reguladoras que controlan la interacción de la actina y miosina, mediada por calcio.

Se conocen tres subunidades: I, T y C. La troponina I es 13 veces más abundante en el corazón que la fracción MB de la creatinina. Los valores anormales de las troponinas se presentan en varias condiciones no relacionadas con enfermedad coronaria aguda, como miocarditis, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca aguda,

choque séptico, exposición a drogas cardiotoxicas, así como procedimientos terapéuticos como angioplastia, ablación electrofisiológica o cardioversión eléctrica.⁶⁷⁻⁶⁹

El mecanismo por el que se genera la liberación de troponinas en sepsis no está claro. Se ha encontrado una relación entre apoptosis inducida por caspasas con la reducción en la reserva contráctil y el desacoplamiento de las sarcómeras a nivel de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo. Entre las caspasas involucradas, se encuentran la 8, 9 y 3, de esta última se la ha identificado a la cadena ligera de miosina esencial del músculo ventricular como su principal blanco. Otros mecanismos involucrados son la isquemia focal y el efecto directo de endotoxina, citocinas, o radicales de oxígeno. Cuando los niveles de troponinas son elevados éstos se asocian con mayor riesgo de depresión miocárdica por sepsis, y ésta a su vez con mayor incidencia de disfunción cardiocirculatoria y aumento de la mortalidad.⁶⁷⁻⁷¹

Conclusiones

Se han descrito diversos marcadores que intentan ayudar en el diagnóstico oportuno y el tratamiento de la sepsis, no obstante son pocas las mediciones que se hacen de rutina en un paciente séptico, las que son de utilidad para establecer un diagnóstico, monitorear el tratamiento y establecer un pronóstico satisfactorios; por lo que se ha recurrido a pruebas y técnicas sofisticadas para determinar biomarcadores específicos (Cuadro 27.3). De tal manera que los marcadores medidos en sepsis, no necesariamente reflejan todos los complejos mecanismos involucrados en la fisiopatología del síndrome y más aún la presencia de algunos de ellos no son del todo aplicables a la población.

Cuadro 27.3. Rendimiento diagnóstico de algunos marcadores en sepsis.

Marcador	Valor de corte	Sensibilidad %/ Especificidad %	VPP %/VPN %
Lactato	2 mm/L	40/74	61/58
PCR	10 mg/dL	71/78	75/74
IL-6	50 pg/mL	65/79	74/71
Procalcitonina	1 ng/mL	89/94	94/90

Referencias

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: ACCP/SCCM consensus conference. *Chest*. 1992;101:1644-55.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur M, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-72.
4. Marshall JC, Vincet JL, Fink P Michel, et al. Measures, markers, and mediators. Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med*. 2003;31:1560-7.
5. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin*. 2006;22:503-19.
6. Nylen ES, O'neill W, Jordan MH. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res*. 1992;24:439-42.
7. Bertsch T, Richter A, Hofheinz H. Procalcitonin: a new marker for acute phase reaction in pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir*. 1997;362:367-72.
8. Rau B, Shilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004;22:247-57.
9. Nylen ES, Alarifi AA, Becker KL. Effect of classical heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med*. 1997;25:1362-5.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
11. Carsin H, Assicot M, Feger F. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*. 1997;23:218-24.
12. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000;28:950-7.
13. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-52.
14. Tang BM, Eslick GD, Craig JC. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:210-7.
15. Schwarz MK, Wells TC. Recent development in modulating cytokine networks. *Expert Opin Ther Patents*. 1999;9:1471-89.
16. Casey, Larry C, Balk RA. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival

- in patients with the sepsis syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119:771-8.
17. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103:565-75.
 18. Stuber F, Peterson M, Bokelmann F, et al. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor alpha concentration and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 1996;24:381-4.
 19. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different. *Resp Crit Care Med*. 2001;163:1599-604.
 20. Remick DG, Bolgos G, Copeland B, Siddiqui J. Role of interleukin-6 in mortality from and physiologic response to sepsis. *Infection and Immunity*. 2005;73: 2751-7.
 21. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic use of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396-402.
 22. Weitkamp JH, Reinsberg J, Bartmann P. Interleukin (IL-8) preferable to IL-6 as a marker for clinical infection. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:1401.
 23. Sluter B, Raufhake C, Erren M, et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:32-7.
 24. Reid CL, Perrey V, Hutchinson, et al. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2216-21.
 25. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential role as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med*. 2002;30:s58-63.
 26. Wunder C, Eichel-Bronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004;53:158-63.
 27. Gosain A, Gemelli RL. A primer cytokines. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26:7-12.
 28. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34:1225-33.
 29. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30(suppl):S302-12.
 30. Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med*. 2003;31:591-7.
 31. Van Dissel JT, Groeneveld PH, Maes B, et al. Nitric oxide: a predictor of morbidity in postoperative patients? *Lancet*. 1994;343:1579- 80.
 32. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1991;328:1471-7.

33. Ortrud VH. Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome. *Crit Care Med.* 2005;9:1128-32.
34. Lassalle P, Molet S, Janin A. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996;271:20458-64.
35. Filep JG. Endocan or endothelial cell-specific molecule-1: a novel prognostic marker of sepsis? *Crit Care Med.* 2006;34
36. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:532-7.
37. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr.* 2003;22:23-30.
38. Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor alpha: early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26:305-13.
39. Kinasewitz GT, Betty SY, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care Med.* 2004;8:345-56.
40. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest.* 1993;103:1536-42.
41. Fourrier F, Chopin C, Goudermand J. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1992;101:816-23.
42. Dhainaut JF, Yan B, Claessens YE. Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(suppl 5).
43. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001;120:915-22.
44. Esmon CT, Ding W, Yasuhiro K. The protein C pathway: new insights. *Thromb Haemost.* 1997;78:70-4.
45. Nylén ES, Seam N, Khosla R. Endocrine markers of severity and prognosis in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006;22:161-79.
46. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation.* 2005;112:527-34.
47. Almog Y, Novack V, Megralishvili R, Kobal S, et al. Plasma level of N terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2006;102:1809-15.
48. Dumestre-Perard CH, Doerr E, Colomb M. Involvement of complement pathways in patients with bacterial septicemia. *Molecular Immunology.* 1996;44:1631-8.
49. Stove S, Wagner T, Kola A. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 1996;175-83.

50. Nakae H, Endo S, Inada K. Serum complement levels and severity of sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1994;84:189-95.
51. Bengtson A, Heideman M. Anaphylotxin formation in sepsis. *Arch Surg.* 1988;123:645-9.
52. Bhole D, Stahl G. Therapeutic potential of targeting the complement cascade in critical care medicine. *Crit Care Med.* 2003;31:S97-104.
53. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1). A new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis.* 2003;187:S397-401.
54. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Be'ne' MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9-15.
55. Gibot S, Cravoisy A, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:792-6.
56. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med.* 2000;6:164-70.
57. Bozza FA, Gomes RN, Jappiassu AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock.* 2004;22:309-13.
58. De Mendonca-Filho HT, Gomes RV, De Almeida-Campos LA. Circulating levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with mild pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Shock.* 2004;22:533-7.
59. Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med.* 2004;255:320-31.
60. Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:564-73.
61. Wolk K, Docke WD, Von Baehr V. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood.* 2000;96:218-23.
62. Höflich C, Meisel C, Volk DH. The role and measurement of HLA-DR in septic patients. *Adv Sepsis.* 2005;4:134-9.
63. Van der Berk JM, Oldenburger RH, Van der Berg AP. The TH. Low HLA-DR expression on monocytes as a prognostic marker for bacterial sepsis after liver transplantation. *Transplantation.* 1997;63:1846-8.
64. Sachse C, Prigge M, Cramer G. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:193-8.
65. Richter A, Nebe T, Wendl K. HLA-DR expression in acute pancreatitis. *Eur J Surg.* 1999;165:947-51.
66. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J of Intensive Care Med.* 2005;20:255-71.

67. Spies C, Haude V, Fitzner R. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest*. 1998;113:1055-63.
68. Amman P, Fehr T, Minder EL. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:965-9.
69. Wu AH, Jialal I. How specific is cardiac troponin?. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:509-11.
70. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002;106:2871-2.
71. Favory R, Neviere R. Bench to bedside review: significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care Med*. 2006;10:224.

SEPSIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Martha Patricia Márquez Aguirre
Patricia Zárate Castañón

28

Objetivos

537

El presente capítulo está dirigido a médicos pediatras que participen en la evaluación y tratamiento de niños con sepsis severa o choque séptico en áreas de urgencias y en aquellas en las que están hospitalizados pacientes en riesgo.

Los puntos a tratar son:

1. *Analizar el impacto de la sepsis y sus diversos estadios evolutivos en la morbimortalidad de pacientes pediátricos*
2. *Revisar definiciones que han mostrado relevancia para el diagnóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico*
3. *Definir las medidas terapéuticas que han probado ser eficientes en el tratamiento de la sepsis grave con enfoque particular a la reanimación en la primera hora posterior al diagnóstico*

Panorama de la sepsis a nivel mundial

La OMS en el 2010 publicó que cada año cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años de edad mueren en todo el mundo, siendo una de las causas principales las enfermedades infecciosas (68%).¹

El estudio epidemiológico de mayor impacto relacionado con sepsis pediátrica ha sido el publicado por Watson, Carcillo *et al.*, quienes en 1995 revisaron las bases de datos en 942 hospitales de Estados Unidos (EU), reportando más de 42 000 casos de sepsis severa, y una mortalidad de 10.3%.²

La prevalencia estimada en EU ha ido en aumento de 0.56 a 0.89 casos por cada 1 000 niños (incluida sepsis neonatal) y Hartman reporta 9.7/1 000 neonatos y 2.25/1 000 entre 1 a 19 años.

La OMS reportó que 80% de las muertes en niños se relaciona con cinco procesos infecciosos entre los que sobresale neumonía.^{3,4}

Jawaad analiza los datos relacionados con incidencia de sepsis, sepsis grave y choque séptico en ocho estudios correspondientes a EU, Brasil, Reino Unido, Noruega y Australia. La incidencia de sepsis osciló entre 149 a 240 casos/100 000 habitantes de sepsis severa, 56 a 91/1 000 habitantes y choque séptico 11/100 000.⁵

La mortalidad depende del escenario donde se presente la sepsis y de la severidad de la enfermedad, estando reportada para sepsis 30%, sepsis severa 50% y choque séptico en 80%, sin embargo existe cierto grado de incertidumbre en relación con estos informes estimados.⁵

En Latinoamérica, encontramos el estudio de Ribeiro y Moreira, en el cual se describieron las características de los pacientes admitidos entre 1993 y 1994 con diagnóstico de sepsis en el Hospital Infantil Albert Sabin en el estado de Ceará en Brasil. Hubo 222 casos de sepsis registrados de los cuales 71% tenían asociado algún grado de malnutrición. La mortalidad se reportó en 56.1%.⁶

La revisión de la literatura sugiere que los abordajes clínicos y epidemiológicos relacionados con el problema de la sepsis en Latinoamérica ha sido inapropiado en función del diseño de las investigaciones, la población a estudiar y la definición de los desenlaces clínicos. El problema del reporte estadístico parece ser más marcado en Latinoamérica.⁷

Jaramillo *et al.* publican en el 2010 el primer estudio multicéntrico relacionado con la epidemiología de la sepsis en niños en Colombia. Se incluyeron 1 051 pacientes de los cuales 48% fueron diagnosticados con choque séptico, 25% con sepsis severa y 27% con sepsis.⁸

En una revisión realizada en la UCI del Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México durante el periodo 2011-2013, se evaluó el motivo de ingreso a la misma en 1 190 pacientes. Las edades de los pacientes comprendían de 29 días a 18 años. Se consideró a la sepsis y sus diversos estados evolutivos como motivo de ingreso en 352 casos (30%). Este dato refleja que la sepsis es un motivo frecuente de ingreso a unidades de cuidados intensivos pediátricos⁹ (Figura 28.1).

De los 352 pacientes (29%) que cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Sepsis, 35% correspondieron a sepsis, 42% a sepsis severa y 23% a choque séptico⁹ (Figura 28.2).

Impacto de la sepsis-sepsis severa

Antes del desarrollo de las UCI neonatales y pediátricas, un estudio realizado en la Universidad de Minnesota reportó una mortalidad

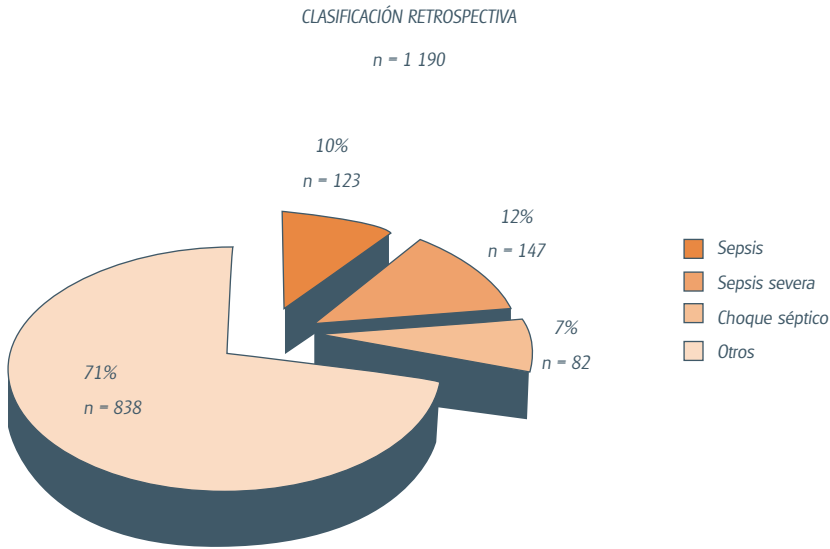


Figura 28.1. Clasificación de sepsis, sepsis severa, choque séptico en pacientes ingresados en UCIP en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2011– 2013.

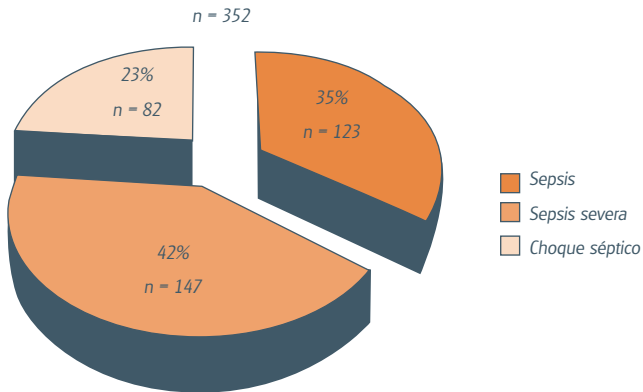


Figura 28.2. Frecuencia de sepsis, sepsis severa y choque séptico.

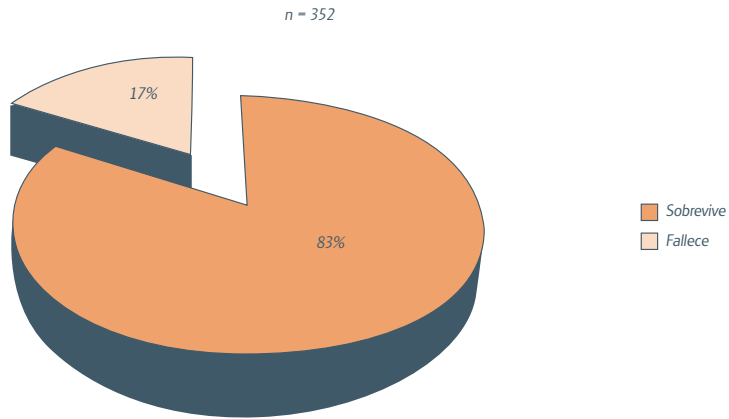


Figura 28.3. Sobrevida y mortalidad de los pacientes con sepsis, sepsis severa y choque séptico.

de 97% en niños con sepsis por gramnegativos y choque séptico.⁹ En 1985, el Children's National Medical Center refiere una mortalidad de 57% en niños con choque séptico.¹⁰

En años más recientes, el International Sepsis Forum ha estimado que el número de casos de sepsis en el mundo ha alcanzado los 10 millones al año, con una mortalidad de casi 30%, por lo que es considerada una de las principales causas de muerte.¹¹

Con la implementación de las Guías de la ACCM se ha logrado disminuir la mortalidad global hasta 6%, correspondiendo a niños previamente sanos y de 12% para niños con patología crónica.^{12,13}

A pesar de la mejoría en los desenlaces, la sepsis neonatal y pediátrica va en aumento y mueren más niños por sepsis severa que por cáncer, siendo el costo anual de 4 billones de dólares. Cada intento encaminado a mejorar prevención, diagnóstico y tratamiento representa una respuesta potencial de valor ante esta urgente necesidad.¹⁴

En el Instituto Nacional de Pediatría se documentó una supervivencia de 83%, correspondiendo la mayor parte de las defunciones a choque séptico en pacientes con patología crónica (Figura 28.3).

Cómo abordar el problema

Las estrategias diseñadas para resolver el problema de la sepsis se ha analizado en tres niveles:

- a) *Prevención: a través de iniciativas de salud pública*
- b) *Reconocimiento temprano para evitar progresión*
- c) *Intervenciones terapéuticas oportunas*

- a) **Iniciativas para la prevención:** los programas de salud pública se han encaminado a disminuir la prematuridad (premadurez), asegurar cobertura universal de vacunación, proveer de agua potable. Las iniciativas encaminadas a la detección temprana de inmunodeficiencias primarias representa también un importante programa de educación médica. Estrategias implementadas para evitar infecciones dentro de las UCI: el lavado de manos, adecuado cuidado de accesos vasculares y el empleo racional de antibióticos difundidos mediante campañas dirigidas a todo el personal de salud
- b) **Reconocimiento temprano:** definiciones objetivas del espectro clínico de inflamación sistémica. En décadas pasadas, el síndrome que hoy identificamos como sepsis y sus diversos estadios evolutivos (sepsis, sepsis grave, choque séptico) era definido en la literatura como septicemia, síndrome séptico o simplemente sepsis. En 1992, Bone describe la sepsis en función de su correlación estrecha con el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica¹⁵

En el Consensus Conference of the American College of Chest Physicians y the Society of Critical Care Medicine se estableció la hipótesis de que la sepsis representaba una respuesta sistémica a la infección y que la infección se definía como un proceso donde organismos patógenos invadían tejidos, líquidos o cavidades del cuerpo humano estériles (véase el Capítulo 19).¹⁶

De acuerdo con este concepto, el diagnóstico de sepsis requería la presencia tanto de infección como de respuesta inflamatoria sistémica. Siguiendo el mismo modelo, la sepsis acompañada de datos de disfunción orgánica se definiría como sepsis severa y la sepsis con falla circulatoria aguda como choque séptico.¹⁶

Años más tarde, varios informes hacen la observación de que los criterios de respuesta inflamatoria sistémica no tenían la suficiente especificidad ni sensibilidad.^{17,18}

Así, acorde al International Sepsis Definitions Conference 2001, el diagnóstico de sepsis debe considerarse ante la sospecha de infección o la documentación de la misma en conjunto con marcadores de inflamación, alteraciones hemodinámicas, disfunción orgánica o afectación de la perfusión tisular.¹⁹

Al día de hoy, parece claro que a pesar de carecer de evidencia epidemiológica que apoye definiciones establecidas, la lista de signos y síntomas con que se describe a la sepsis puede ser difundida como experiencia clínica aplicada a la cabecera del paciente y, por lo tanto, pueden ser los conceptos a seguir.

En 2005 se publica el primer consenso pediátrico en el que se pretende unificar criterios. En el referido documento se establecen las

diferencias en parámetros clínicos, hemodinámicos y de laboratorio acorde con la edad del paciente, los criterios específicos para definir las diversas fallas orgánicas así como los parámetros para la inclusión de pacientes en ensayos clínico-terapéuticos relacionados con sepsis, sepsis grave y choque séptico²⁰ (Cuadro 28.1).

Cuadro 28.1. Definición de SIRS, infección, sepsis, sepsis severa y choque séptico.^{20,21}

Síndrome clínico	Criterios diagnósticos
Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	Al menos 2 de los siguientes puntos: 1. a) Taquicardia > 2 DS para la edad en ausencia de estímulos externos Uso de drogas o presencia de dolor Elevación inexplicable de la frecuencia cardiaca por 30 min a 4 h b) Bradicardia < percentila 10/edad en ausencia de estímulo vagal externo Drogas, cardiopatía congénita Bradicardia inexplicable por más de media hora 2. Fiebre (> 38.3 °C) o hipotermia (< 36 °C) 3. Taquipnea > 2 DS para edad o PCO ₂ < 32 mm Hg 4. Leucocitosis (> 12 000 células/mm ³), leucopenia (< 4 000 células/mm ³) > 10% neutrófilos inmaduros
Infección	Sospecha infección o cultivo positivo en tejido que deba ser estéril. Pruebas moleculares o síndrome asociado con alta posibilidad de infección. Una evidencia aceptable puede incluir examen físico, prueba de laboratorio o hallazgo radiológico
Sepsis	SIRS + infección probada o con sospecha de infiltrados pulmonares, secreciones purulentas Leucocitos en sitios estériles
Sepsis severa	Sepsis + disfunción cardiovascular respiratoria (SDRA) + 2 disfunciones orgánicas
Choque séptico	Sepsis + alguno de los siguientes datos de 1. Disfunción cardiovascular que persiste posterior a reanimación inicial con líquidos 40 mL/kg IV en menos de 1 h a) Hipotensión arterial < 5 Th o presión sistólica > 2 DS acorde con edad b) Necesidad de drogas vasoactivas para mantener la TA en rangos: dopamina (< 5 µg/kg/min), epinefrina, norepinefrina a cualquier dosis 2. Dos de los siguientes: - Acidosis metabólica sin causa aparente: déficit base > 5 mEq/L - Incremento de lactato dos veces mayor al límite superior considerado como normal -Oliguria: < 0.5 mL/kg/h -Llenado capilar retardado > 5 s -Diferencia temperatura central/periférica < 3 °C

Por otro lado, dentro de la perspectiva de la detección temprana de la sepsis, es importante considerar que hay pacientes que cursan con factores de riesgo para su desarrollo y que están relacionados tanto con predisposición a la infección como a la presencia de disfunción orgánica. Entre los factores de riesgo que comúnmente precipitan sepsis severa podemos mencionar: enfermedades crónicas, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, EPOC, padecimientos oncológicos y el uso de agentes inmunosupresores.²¹

Se han mencionado también como factores de riesgo predisponentes a disfunción orgánica: polimorfismos genéticos, estado de salud previo, disfunción orgánica preexistente así como el tiempo de interacción terapéutica.

Entre los factores asociados con alteración en la función inmunológica que a su vez predispone al desarrollo de sepsis se mencionan: prematuridad, cáncer, empleo de inmunosupresores, quimioterapia, trasplantes de órganos además de las inmunodeficiencias antes mencionadas. La estancia prolongada de catéteres vasculares representa un factor predisponente a considerar.

Está bien establecido que niños previamente sanos presentan mejor evolución que los pacientes portadores de enfermedades crónicas.²²

c) El tratamiento oportuno de la sepsis severa en niños consiste en el inicio temprano (tan pronto como se sospeche su presencia) de medidas de soporte hemodinámico (administración de volumen) así como el empleo temprano de antibióticos idealmente en la primera hora

Los pacientes con choque refractario a volumen presentan un comportamiento hemodinámico diferente al adulto donde el gasto cardíaco bajo predomina, de forma que la disponibilidad de oxígeno (no su extracción) es el principal determinante del consumo de oxígeno²³ (Cuadro 28.2).

Desde el punto de vista fisiopatológico el choque séptico se caracteriza por alteraciones en: precarga, bomba contráctil y poscarga, por lo que las metas terapéuticas deben ser enfocadas a la atención de cada una de ellas (Figura 28.4).

Cuadro 28.2. Diferencias en el comportamiento hemodinámico del choque séptico entre adultos y pacientes pediátricos²³

Niños	Adultos
Hipovolemia severa que responde a reanimación hídrica agresiva	Parálisis vasomotora Disfunción miocárdica
Determinante de VO_2 : disminución entrega de O_2 Disminución del gasto cardíaco	Aumento en la extracción de oxígeno

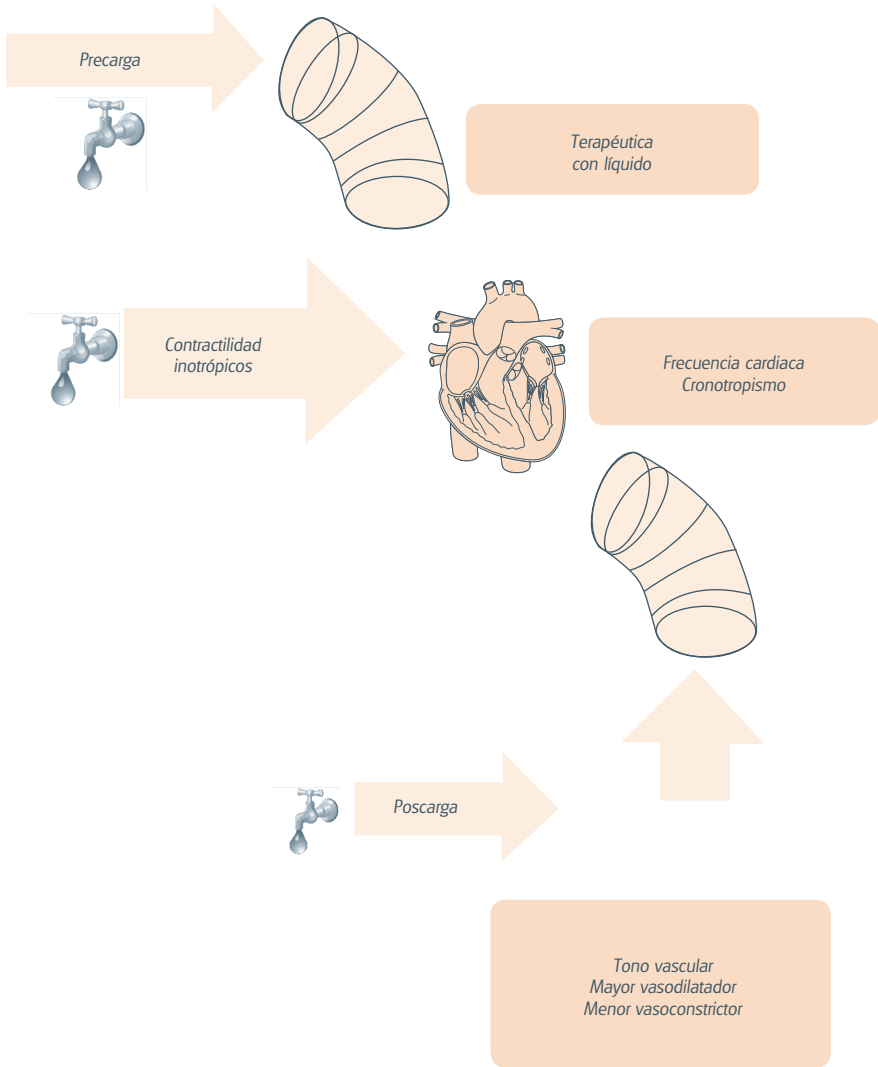


Figura 28.4. Comportamiento hemodinámico del choque en sus tres niveles: precarga, contractilidad y poscarga.²³

En el año 2002, la ACCM publica recomendaciones para el tratamiento hemodinámico de pacientes pediátricos y recién nacidos que cursan con choque séptico. Este documento hace énfasis en la importancia del tiempo para el inicio de la reanimación con líquidos así como el empleo de drogas con efecto inotrópico y su relación con la mejoría en supervivencia.²³

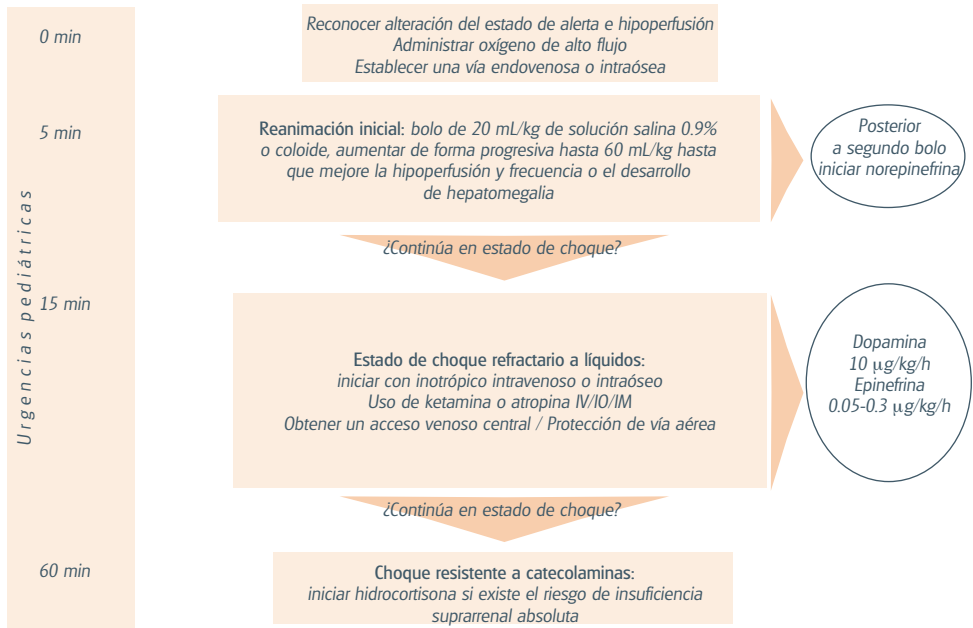


Figura 28.5. Tratamiento inicial en la primera hora de establecido el diagnóstico de choque séptico.

La recomendación es administrar cargas rápidas a razón de 20 mL/kg, hasta alcanzar, si es necesario, el volumen circulante (60 mL/kg) dentro de la primera hora de tratamiento. Cada hora de retraso en la implementación de estas medidas se asocia con un incremento en la mortalidad de 1.5 veces más.²⁴

El tratamiento sistematizado del choque séptico está definido en las Guías SSC (*Surviving Sepsis Campaign*; véase el Capítulo 19) así como en las guías de manejo y tratamiento del choque séptico en pacientes pediátricos de Carcillo *et al.*²⁵ (Figura 28.5).

Las metas a alcanzar con el inicio de la reanimación hídrica son:

- Recuperación del estado mental
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Llenado capilar menor a 2 s
- Pulsos centrales y periféricos presentes y de la misma intensidad
- Extremidades calientes
- Diuresis ≥ 1 mL/kg/h
- Disminución del lactato sérico
- Disminución del exceso de base
- $SvO_2 > 70\%$

Líquidos endovenosos para reanimación

Cristaloides

Son soluciones que contienen agua y electrolitos sin propiedad oncótica: solución salina normal 0.9% y Ringer lactato (ambos con osmolaridad entre 270 y 310 mOsm/L).

La expansión intravascular es transitoria, manteniéndose a las 2 h 20% del volumen administrado, de tal forma que 70 a 75% del volumen administrado se encuentra en el espacio extravascular.

Sus beneficios son la corrección de déficit de volumen y sodio, incremento del volumen circulante. Carcillo reporta disminución en la mortalidad cuando la reanimación inicial en pacientes con choque séptico se realizó con cristaloides.²³

Son complicaciones asociadas al uso de cristaloides las que corresponden a reanimación inadecuada e infusión excesiva de volumen que puede ocasionar edema agudo pulmonar, edema generalizado, hemodilución y disminución en el transporte de oxígeno.

Coloides

Soluciones con propiedades oncóticas, siendo representativa la albúmina humana. Se mantiene 40 a 63% del coloide dentro del espacio intravascular después de la primera hora de su administración.

Los coloides tienen como ventajas incrementar la presión oncótica, mantener el volumen circulante, reducir fuga a tercer espacio y prevenir edema tisular, lo cual favorece mayor tasa de supervivencia. Al optimizar las variables fisiológicas relacionadas con el flujo sanguíneo se favorece la liberación de oxígeno a nivel tisular.

Aún no se encuentra bien definido el beneficio del empleo de coloides frente a cristaloides. Un metaanálisis realizado en pacientes críticamente enfermos compara estudio con el uso de coloides *versus* cristaloides, reportando un aumento del riesgo absoluto en mortalidad de 4% en el grupo de pacientes que recibió coloides.²³

Reanimación agresiva

Carcillo *et al.* mostraron que la recuperación temprana del volumen circulante se asocia con mejores desenlaces y que la administración de volúmenes mayores se asocia con mayor mortalidad. Al

no evolucionar el paciente a estadios de mayor gravedad se disminuye la necesidad de terapias y sistemas de vigilancia invasiva más agresivos.²⁶

Rivers *et al.* mostraron los beneficios de una reanimación agresiva temprana en ensayos clínicos realizados de forma aleatoria con población adulta con sepsis severa y choque séptico que eran tratados en las primeras 6 h de instalada la emergencia.²⁷

Farmacoterapia

El tratamiento de la sepsis grave y el choque séptico está encaminado a revertir el estado de hipoperfusión tisular, para lo cual se requiere mejorar $DO_2 - VO_2$ (entrega - demanda de oxígeno). La entrega de oxígeno depende del contenido arterial y del volumen minuto ($DO_2 = CaO_2 \times VM$). El contenido arterial de oxígeno está en función de hemoglobina, saturación de O_2 , volumen minuto, gasto y frecuencia cardíacos. El gasto cardíaco a su vez depende de precarga, contractilidad miocárdica y poscarga.

Para alcanzar estos parámetros hemodinámicos una vez recuperado el volumen circulante, se requiere del uso de drogas con efecto inotrópico y/o vasoactivo.

547

Inotrópicos

En caso de evolución clínica a choque séptico refractario a volumen está indicado el uso de drogas con efecto inotrópico o vasopresor.

Estas drogas se caracterizan por tener una vida media ($t_{1/2}$) de 2 a 3 min y alcanzar niveles séricos en 10 a 15 minutos.

Dopamina

Catecolamina con mayor uso en UCI pediátricos por su efecto inotrópico y vasopresor. Su $t_{1/2}$ es de 2 a 4 min. Está indicada en choque séptico hipodinámico y en choque cardiogénico (Cuadro 28.3).

Dobutamina

Catecolamina sintética con acción directa en receptores β_1 (+++), β_2 (++) y α_1 (++) , su $t_{1/2}$ es de 2 a 4 min. Sus efectos inotrópicos

Cuadro 28.3. Efectos de la dopamina según receptor estimulado y dosis indicada.

Dosis	Receptor	Efecto
0.3 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Estimula receptores Dopa DA1 (+++) DA2 (++) α (+)	Vasodilatación con aumento en el flujo renal y esplácnico
2 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	β 1 (++) β 2 (+) α 1/ α 2 (+) DA1/DA2 (+)	Inotrópico positivo Aumento del GC Vasoconstricción
10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	α 1 (++) α 2 (++) β 2 (+) DA1/DA2 (+)	Vasoconstricción Aumento de la presión arterial Disminución del flujo renal y esplácnico

548

son resultado de la estimulación de receptores α y β 1. Predomina su efecto inotrópico sobre el cronotrópico.

Produce incremento en el gasto cardiaco y en volumen latido, así como disminución de las presiones diastólicas de las cavidades cardiacas. Por su efecto beta disminuye la capacitancia venosa.

La dosis es de 2.5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Está indicada en el tratamiento de síndromes de bajo gasto, miocardiopatías, disfunción miocárdica en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y en choque séptico refractario a volumen. Entre sus efectos adversos están taquicardia y arritmias.

Adrenalina

Se sintetiza a partir de norepinefrina en médula suprarrenal. Actúa en receptores α 1 (+++), α 2 (+++), β 1 (++) y β 2 (+++). Indicada en el tra-

Cuadro 28.4. Efectos de la adrenalina según el receptor estimulado y dosis indicada.

Dosis	Receptor	Efecto
≤ 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	β 2	Disminución del índice de resistencia vascular sistémica Elevación de la frecuencia cardiaca Dilatación del músculo liso bronquial
0.04 a 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	β 1	Aumento de la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, volumen latido y consumo de oxígeno del miocardio
≥ 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	α 1	Aumento de la resistencia vascular sistémica
≥ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	α 1	Disminuye flujo sanguíneo renal, motilidad gastrointestinal, tono pilórico y lecho vascular esplácnico

tamiento del choque séptico asociado con disfunción miocárdica que no ha respondido a dopamina o dobutamina, pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, hipotensión arterial, disminución del gasto cardiaco, choque anafiláctico y reanimación cardiopulmonar (Cuadro 28.4).

Norepinefrina

Se sintetiza en glándula suprarrenal. Efecto predominante sobre receptores α_1 (+++), α_2 (+++), β_1 (++) y β_2 (+). Es el vasoconstrictor más potente. Aumenta el consumo de oxígeno del miocardio.

La dosis es de 0.1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sin embargo la dosis óptima es aquella que mejora perfusión tisular y reducción en los niveles de lactato sérico.

En choque séptico hiperdinámico mejora tensión arterial, filtración glomerular y, por ende, función renal.

549

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Agentes inotrópicos entre los que se incluyen: amrinona, milrinona, enoximona y paroxitona. Su acción farmacológica se debe a la inhibición de la fosfodiesterasa III, lo cual produce un aumento del nivel intracelular e intrasarcoplásmico de calcio, mejorando así la contractilidad miocárdica. Incrementan la velocidad de relajación de la fibra miocárdica y mejoran la función diastólica. Producen aumento del cAMP lo que lleva a relajación del músculo liso. Sus efectos son vasodilatación e inotropismo.

Milrinona

Derivado del biperideno. Mecanismo de acción: inhibidor de la fosfodiesterasa III, específica del músculo liso cardiaco con efecto inotrópico y vasodilatador. Se debe iniciar dosis de carga de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y continuar con infusión de 0.75 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Esteroides

En choque séptico refractario a catecolaminas, considerar el uso de hidrocortisona ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal. Entre los beneficios que puede ofrecer se mencionan: bloqueo de síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, 2, 3, 6; IFN- γ , TNF- α) y producción de factor inhibidor de macrófagos.

Cuadro 28.5. Tratamiento guiado por metas.

Clínicas	Hemodinámicas	Bioquímicas	Oxigenación
Normalizar frecuencia cardiaca	Presión perfusión tisular = PAM - PVC	Lactato < 2 mmol/L	Saturación oxígeno vena cava superior (SvcO ₂) > 70 %
Normalizar pulsos centrales, periféricos	PVC 8 a 12		Brecha aniónica < 16
Llenado capilar (< 2 s)	PAM > 65		
Normalizar temperatura			
Estado de conciencia			

Tratamiento guiado por metas

550

En el año 2002 se publican los parámetros de práctica clínica para el soporte hemodinámico en pediatría (Cuadro 28.5). En el 2007 la American College of Critical Care Medicine establece los parámetros clínicos para soporte hemodinámico del choque séptico, mismas recomendaciones que son incluidas en PALS.

La SSC versión 2008 actualiza algunas de estas recomendaciones y establece una sistematización en el tratamiento con base en metas clínicas, hemodinámicas, bioquímicas y de oxigenación²⁸ (véase el Capítulo 19).

Conclusiones

La sepsis y sus diversos estados evolutivos de gravedad representan un problema mundial con base en su impacto en la mortalidad reportada a nivel mundial.

La transición epidemiológica referente a patologías pediátricas ha mostrado incremento en enfermedades crónicas en la edad pediátrica, así como en el uso de tratamientos que producen alteraciones en la respuesta inmunológica con la consecuente predisposición a infección.

La evolución de los pacientes con sepsis grave-choque séptico es “tiempo dependiente”; existe una “hora de oro” y un “día de plata” para su manejo terapéutico y la atención oportuna representa el pilar terapéutico con mayor impacto.

Se requiere difundir las recomendaciones de las guías de práctica clínica que han mostrado disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes así como el apego a las mismas.

Referencias

1. Black RE, Cousens S, Johnson HLL. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. *Lancet*. 2010;375:1969–87.
2. Watson R, Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl): 53-5.
3. World Health Organization: The Millennium Development Goals Report 2005. Disponible en:<http://millenniumindicators.un.org/unsd/mi/pdf/MDG%20Book.pdf>.
4. Integrated Management of Childhood Illnesses: WHO/UNICEF Initiative Integrated Management of Childhood Illness. Disponible en: http://www.Who.Int/Child-Adolescent-Health/New_Publications/IMCI/Imci.Htm
5. Jawaad J. Global health. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality 2012:2-1.
6. Ribeiro AM, Moreira JLB. Epidemiologia e etiología da sepse na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(1):39-44.
7. Jaimes F. Literature review of epidemiology of sepsis in Latinoamérica. *Red de Revista PANAM Salud Publica*. 2005;18(3):163-71.
8. Jaramillo B, Marín-Agudelo. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):501-8.
9. Duppont HL, Spink WW. Infections due to gram negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center. 1958-1966. *Medicine (Baltimore)*. 1968;48(4):307.
10. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and non survivors of septic shock. *Crit Care Med*. 1985;13(6):454-9.
11. Slade E, Tamber PS, Vicent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care*. 2003;7(1):1-2.
12. Carcillo JA, Fields AI and Task Force Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Critical Care Med*. 2000;3(6):1-13.
13. Angus D, Linde-Zwirble WT. Epidemiology of severe sepsis in children in the USA: Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
14. Watson RS, Carcillo J, Linde-Zwirble WT. The epidemiology of severe sepsis in children in United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:695:703.
15. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome; a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 1989;5:389-93.
16. 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. *Crit Care Med*. 1992;20:864-64.

17. Vicent JL. Dear SRIS, I am sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med.* 1997; 25:372-374. Marshall JC. SRIS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock.* 2001;14:586-9.
18. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramirez F, Ramirez J, Vargas A. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med.* 2003;29:1368-71.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
20. Goldstein B. Pediatric critical care med. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. 2005;6:2-8.
21. Bone RC. Definitions for sepsis and organ failure. *Pediatric Crit Care Med.* 1992;20:724-6.
22. Kutko MC, Calarco MP. Mortality of pediatric septic shock may be less than previously reported. *Crit Care Med.* 2000;28:T212.
23. García GE. Choque séptico. Hemodinamia. En: *Temas selectos de Terapia intensiva pediátrica.* Publicación de la Asociación Mexicana de Terapia Intensiva Pediátrica. México:Editorial Alfil; 2013: pp 865-93.
24. Carcillo JA, Fields AI, and the American College Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical Practice Parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:1365-78.
25. Dellinger R. Phillip, pediatric critical care and intensive care medicine. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. 2013;41 580-637.
26. Oliveira CF, Nogueira de Sa R, Oliveira D, Gottschal, Carcillo JA. Time and fluid sensitive resuscitation for hemodynamic support of children with septic shock. *Pediatric Emergency Care.* 2008;24(12):810-5.
27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1468-77.
28. Carcillo J, Kato H, Lin J, Orr R. Goal-directed management of pediatric shock in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med.* 2007;8:165-75.

SEPSIS NEONATAL

Conceptos generales

Victoria Lima Rogel

29

Epidemiología

553

Cada año mueren en el mundo 6.9 millones de niños menores de 5 años, 40% de estas defunciones ocurren en el periodo neonatal, 15% se debe a procesos infecciosos como meningitis, sepsis y tétanos. La sepsis causa un millón de muertes anuales en esta etapa.¹

La sepsis neonatal es una infección grave, los pacientes que cursan con esta patología presentan disfunción cardiovascular y choque séptico en 1.3% y se incrementa hasta 71% en los prematuros con peso < 1 000 g.²

Definiciones

Véase los Capítulos 3, 9, 19 y 28, para información en detalle de los conceptos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis severa, choque séptico, y síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM).³⁻⁵

El choque séptico y la disfunción orgánica se encuentran entre las dos causas de muerte en neonatos con sepsis.⁶

La sepsis se clasifica en:

temprana, cuando sucede antes de las 72 h de vida (Stoll^{7,8}) y

tardía, después de las 72 h de vida.^{9,10}

Factores de riesgo

Perinatales

Patología materna: diabetes, drogadicción, autoinmunidad, infecciones de transmisión sexual, infección de vías urinarias, insuficiencia ístmico cervical, ruptura prolongada de membranas, corioamnioitis.^{11,12}

Neonatales

Intubación endotraqueal, catéteres, nutrición parenteral prolongada, ayuno prolongado, malformaciones congénitas mayores, antibióticos de amplio espectro, inmadurez del sistema inmunológico. La inmunoglobulina A secretoria está ausente al nacimiento, en los neonatos de término se produce paulatinamente, no así en los pretérmino, el paso de inmunoglobulina G a través de la placenta se incrementa en el último trimestre del embarazo, los neonatos menores de 30 semanas de gestación (sdg) tienen sólo 50% de esta inmunoglobulina respecto de la edad adulta; la función de las células T es adecuada, sin embargo para los neonatos con peso extremadamente bajo las infecciones por hongos son un problema grave. La función de los neutrófilos es satisfactoria, pero la cantidad de neutrófilos está reducida. La actividad del complemento en los neonatos de término está disminuida en 50% respecto de los adultos, en los neonatos pretérmino los niveles son más bajos.

Lo más importante para evitar la sepsis es la prevención, conociendo los factores de riesgo se puede evitar, el lavado de manos antes y después de explorar al paciente evitarán la diseminación de bacterias.

554

Etiología

La *sepsis temprana* es una infección bacteriana que puede originarse *in utero* por vía hematogena a través de la placenta o por vía ascendente durante el trabajo de parto o el parto mismo, en los neonatos prematuros de muy bajo peso por ruptura prolongada y prematura de membranas. Las bacterias más comunes son grampositivos como *Listeria monocytogenes* o *Streptococcus* del grupo

B, otras bacterias gramnegativas como *E. coli* producen infección de vías urinarias en la madre y pueden transmitirse por vía hematológica, en 85% de los casos el diagnóstico se hace en las primeras 24 h.^{12,13}

Listeria monocytogenes se adquiere al ingerir alimentos contaminados, como pollo mal cocido o leche sin pasteurizar, esta bacteria puede crecer a temperatura de 4 a 8 °C y sólo muere cuando los alimentos se pasteurizan o cuecen bien, la presencia de meconio es altamente sugestiva de listeriosis, en la serie Becroft se presentó en ocho de 13 casos confirmados por hemocultivo.¹⁴

Streptococcus del grupo B tiene una frecuencia en Estados Unidos de 1.8 casos por 1 000 nacidos vivos, es una de las causas más comunes de sepsis temprana; esta bacteria coloniza la vagina y al neonato en 40 a 70% de los casos al pasar por el canal del parto y sólo 1% se infecta.

Las bacterias gramnegativas como *E. coli* tienen una incidencia 3.2 a 6.8 por 1 000 nacidos vivos en neonatos de muy bajo peso.⁹

En el estudio de Bromiker, se aislaron 97 microorganismos en 94 pacientes, *Streptococcus* grupo B en 60.9% y *E. coli* en 60.8%, este último se aisló en pacientes con antecedente de exposición a antibióticos en el mes anterior al nacimiento o administrados por más de 24 h; otros factores fueron ruptura prolongada/prematura de membranas > 18 h, corioamniotitis, edad gestacional < 32 semanas.¹⁵

La sepsis tardía se adquiere a través de los sitios de invasión como catéteres, nutrición parenteral o ayuno prolongado, cánula endotraqueal, ventilación mecánica, por los sitios de punción; la selección de patógenos al utilizar antibióticos de amplio espectro puede originar infecciones por hongos.

Las bacterias que originan la sepsis tardía pueden ser grampositivas como *Staphylococcus* coagulasa negativo y *S. aureus* en 60 a 70% de los casos. *Enterococcus sp.*, las bacterias gramnegativas como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, causan 15 a 20% de las infecciones que incluyen las neumonías nosocomiales y las relacionadas con ventilador. Los hongos como *Candida albicans* causan 10% de las infecciones nosocomiales a menudo relacionadas con catéteres.^{9,16} La sepsis tardía también puede adquirirse en la comunidad cuando el neonato se da de alta a su domicilio, las bacterias que la originarán serán aquellas que infecten o colonicen a los contactos como: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Fisiopatología

Los lisados de las bacterias gramnegativas liberan lipopolisacáridos y las grampositivas ácido lipoteicoico, éstos forman complejos con las proteínas, que se unen a la superficie de los macrófagos y a los receptores *Toll-like* que envían la señalización a las células para la liberación de citocinas proinflamatorias: factor tumoral, IL-1, 6, 12 e IFN- γ , que activan la cascada de coagulación y actúan directamente sobre los órganos o a través de mediadores secundarios como: óxido nítrico, tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas, prostaglandinas y complemento; también pueden liberar el factor tisular y depósito de fibrina en las células endoteliales, desencade-

556

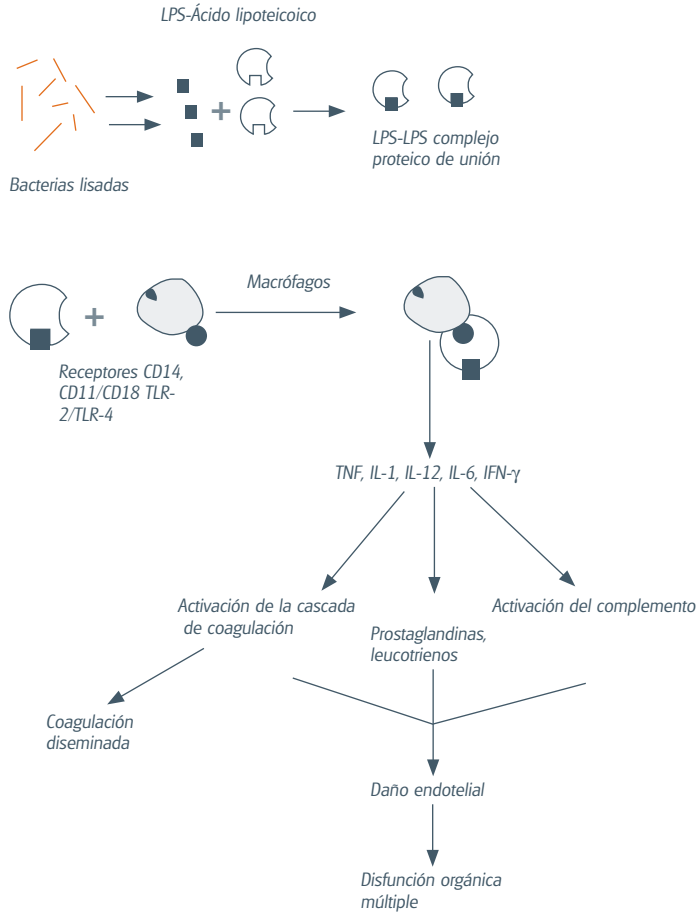


Figura 29.1. El descontrol puede ocasionar la muerte. (Tomado de *Systemic inflammatory response syndrome [SIRS] to bacterial sepsis with shock*. Neal R. Chamberlain.¹⁶)

nando coagulación intravascular diseminada (CID); los coágulos obstruyen los vasos sanguíneos y la perfusión de los órganos se ve afectada con la consecuente DOM. El resultado de la liberación de esta cascada produce un desequilibrio entre los mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios, coagulación sobre fibrinólisis.

La trombosis microvascular, la hipoperfusión, la isquemia y la lesión tisular llevan a choque séptico severo y a DOM, cuyo descontrol puede originar la muerte¹⁷ (Figura 29.1).

Cuadro clínico

El cuadro clínico es inespecífico ya que los signos y síntomas pueden confundirse con problemas metabólicos, en neonatos críticamente enfermos es imposible efectuar un diagnóstico diferencial antes del aislamiento de la bacteria en sangre.

Los signos y síntomas más frecuentes son: distermia, taquicardia, dificultad respiratoria, hipoactividad o irritabilidad, hepatomegalia, esplenomegalia, apnea, residuo gástrico con o sin distensión abdominal, cambios de coloración (coloración “terrosa”, marmórea, ictericia).

557

Complicaciones

El evento más grave en sepsis es el choque séptico, la detección oportuna de las diferentes fases llevará a un tratamiento acertado y un resultado favorable.

En la fase caliente disminuye la perfusión, el llenado capilar es normal, los pulsos son saltones y disminuye la uresis $< 1 \text{ mL/kg/h}$.

En la fase fría disminuye la perfusión, el llenado capilar es lento mayor a 2 s, los pulsos están disminuidos, la piel es marmórea, las extremidades frías y disminuye la uresis $< 1 \text{ mL/kg/h}$.

En el choque resistente a dopamina persisten los datos clínicos aun después de administrar líquidos y dopamina en infusión $10 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$, durante 1 hora.

En el choque resistente a catecolaminas persiste aun cuando se ha administrado adrenalina o noradrenalina.

El choque refractario persiste después de administrar agentes inotrópicos, vasopresores, vasodilatadores y mantener homeostasis en la glucosa, calcio, hormonas tiroideas.

El éxito del tratamiento para esta complicación es el monitoreo de temperatura, saturación de oxígeno pre y posductal, catéter intraarterial, para toma de presión arterial sistémica; electrocardiografía, ecocardiografía, pH arterial, gasto urinario, glucosa y calcio.¹⁸

Cuando el choque no se resuelve, se origina DOM y ocurre la muerte.

Otra de las complicaciones son los trastornos de coagulación, que pueden abarcar desde trombocitopenia severa hasta coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico

558

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis es el hemocultivo positivo que puede reportarse hasta después de 48 h, sin embargo en la mayoría de los pacientes se tiene la sospecha clínica y los exámenes de laboratorio que apoyan esta sospecha: biometría hemática, en la que los leucocitos son $> 30\ 000$ o $< 5\ 000\ \text{mm}^3$, relación bandas neutrófilos > 0.22 , plaquetas $< 150\ 000\ \text{mm}^3$, proteína C reactiva si se encuentra elevada $> 0.50\ \text{mg/dL}$ o $\geq 14\ \text{mg/L}$, en los neonatos prematuros los valores pueden estar normales por la inmadurez inmunológica, esta falta de respuesta indica pronóstico malo.¹⁹

El conocimiento de las manifestaciones clínicas y por laboratorio de los órganos involucrados como riñón, hígado, cascada de la coagulación, electrolitos, ácido-base, permiten mantener la homeostasis de estos pacientes en estado crítico.

Desafortunadamente el aislamiento en sangre de las bacterias por hemocultivo en un gran porcentaje es negativo, en la sepsis temprana cuando se inicia trabajo de parto prematuro por la ruptura de membranas el obstetra puede decidir si el feto es menor de 30 sdg, una conducta conservadora, lo que prolonga el tiempo de ruptura con riesgo de corioamnioitis, por lo que en algunos casos las madres reciben antibiótico lo que imposibilita el aislamiento bacteriano; otras alternativas son los estudios moleculares en los que se busca la amplificación de fragmentos bacterianos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en la que se utilizan oligonucleótidos que amplifican una región muy conservada de las bacterias: del gen *16SrARN*, al amplificar este fragmento se comprueba la presencia de bacterias en sangre, una vez que se confirma, se utilizan oligonucleótidos específicos y se realiza una PCR en tiempo real, esta prue-

ba además determina el número de copias de cada bacteria, algunos ejemplos son oligos para *Salmonella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, entre otras.²⁰⁻²⁴

Cuando se sospecha sepsis, se solicitan exámenes de laboratorio para confirmar la infección, si se trata de posible etiología en vías urinarias se solicita examen general de orina; si ésta sugiere infección, se indica urocultivo; para descartar neumonía se toma radiografía de tórax, el cultivo del aspirado traqueal controversial puede facilitar la posible etiología, sobre todo si se aísla el mismo germen en hemocultivo; para descartar infección en SNC, líquido cefalorraquídeo, cultivo y citoquímico, son esenciales. Otros focos infecciosos a considerar incluyen piel, hueso, articulaciones, tubo digestivo. El estándar de oro es el hemocultivo que confirma o descarta bacteriemia.

La presencia de una línea central (catéter) es un antecedente importante como sitio de entrada de la sepsis de adquisición intrahospitalaria o nosocomial.

En los neonatos prematuros la traslocación bacteriana es causa de sepsis, el ayuno prolongado la favorece, ya que se atrofian las vellosidades y el intestino se coloniza con bacterias intrahospitalarias; la alimentación temprana con leche humana evita sepsis por vía intestinal.²⁵

559

Tratamiento

El tratamiento de la sepsis está dirigido a mantener un equilibrio metabólico, nutricional y soporte ventilatorio, con esto se logra un estado ácido-base e hidroelectrolítico adecuado, es importante monitorear los parámetros físicos y hemodinámicos en este proceso infeccioso, dada la cascada inflamatoria activada.

Mantener frecuencia cardíaca, presión sanguínea y perfusión normal, así como una saturación en la vena cava superior mayor de 70%, un llenado capilar < 2 s, saturación periférica de oxígeno > 95%, una diferencia < 5% entre la saturación pre y posductal, asegura una estabilidad hemodinámica.

Se puede dividir el tratamiento de la sepsis en cuatro rubros:

- a) *Estabilización inmediata del paciente*
- b) *Tratamiento específico para las bacterias u hongos que originan la sepsis*
- c) *Tratamiento del choque*
- d) *Adyuvantes*

Estabilización inmediata del paciente

El tratamiento inmediato del paciente con sepsis incluye asegurar vía área permeable, que permita una oxigenación óptima para los tejidos, el mantenimiento de la circulación para lograr una perfusión adecuada (presión arterial, frecuencia cardiaca), el control de la temperatura y la función renal.

Se debe mantener el hematocrito por arriba de 30%, la anemia es común en la sepsis ya que la liberación de citocinas como TNF- α e IL-1 β , disminuyen la expresión de eritropoyetina lo que contribuye a la anemia.⁶

La normalización de la glucosa es primordial en estos pacientes, sobre todo en los prematuros de bajo peso por el riesgo de hiperosmolaridad que puede contribuir a hemorragia intraventricular. La hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina, en estos pacientes, induce apoptosis, actúa como procoagulante, disminuye la función de los neutrófilos y se asocia con riesgo de muerte. Controversialmente la insulina tiene efecto antiinflamatorio, anticoagulante, antiapoptótico y controla la hiperglucemia

560

Tratamiento específico para las bacterias u hongos que originan la sepsis

Para la sepsis temprana el esquema inicial indicado es el uso de ampicilina 50 mg/kg/dosis cada 12 h, más un aminoglucósido como amikacina o gentamicina, la dosis dependerá de las semanas de gestación.

Se valorará la suspensión de antibióticos cuando la clínica apoye la probabilidad baja de sepsis y el hemocultivo sea negativo.²⁶

Estudios recientes relacionan el uso de > 5 días de antibióticos en neonatos con hemocultivos negativos con riesgo de enterocolitis necrosante.²⁷⁻²⁹

La duración de la administración del antibiótico será de 10 días cuando se corrobora bacteriemia, de 21 días cuando se diagnostica meningitis por gramnegativos y 14 días cuando se aísla *Streptococcus* grupo B (Polin²⁶) [Cuadro 29.1].

Una vez aislada la bacteria y conocida su sensibilidad, se indicará sólo el antibiótico sensible (NeoFax³⁰).

Para la sepsis tardía el tratamiento dependerá del ecosistema que predomine en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Cuadro 29.1. Administración de amikacina.

Semanas de gestación	Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalos (horas)
≤ 29*	0 a 7	18	48
	8 a 28	15	36
	≥ 29	15	24
30 a 34	0 a 7	18	36
	≥ 8	15	24
≥ 35	Cualquier edad posnatal	15	24

* Asfixia significativa, conducto arterioso tratamiento con indometacina.

Para *Staphylococcus coagulasa negativo* el tratamiento de elección es la vancomicina, dosis acorde con edad gestacional (NeoFax³⁰).

561

Vancomicina

En bacteriemia, 10 mg/kg/d.

En meningitis, 15 mg/kg/d (Cuadro 29.2).

Para *Klebsiella pneumoniae* multirresistente el tratamiento de elección es cefepima, dosis de 30 mg/kg/dosis cada 12 h ≤ 14 días horas, > 14 días 50 g/kg/dosis cada 12 h; para meningitis la administración es cada 8 h, puede utilizarse meropenem en dosis de 20 mg/kg/dosis cada 12 h, la dosis para meningitis es de 40 mg/kg/dosis cada 8 h. Para *S. aureus* el tratamiento de elección es oxacilina, para hongos como *Candida albicans* que causan 9 a 12% de las infecciones nosocomiales graves en < 1 500 g, puede administrarse fluconazol o anfotericina B o caspafungina.

Cuadro 29.2. Administración de vancomicina.

Semanas de gestación	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 14	18
	> 14	12
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Cualquier edad	6

Las dosis y días de administración de los antibióticos deberán ajustarse si se tiene infección en SNC.

La adquisición de resistencia bacteriana incrementa en las UCI neonatales, los mecanismos más comunes relacionados con resistencia son la adquisición de enzimas que alteran la estructura del antibiótico evitando que se una al sitio de acción, las mutaciones especialmente de los sitios de unión con el antibiótico como en las proteínas relacionadas con la biosíntesis del ergosterol, cambios en las bombas que toman el antibiótico y lo eliminan del microorganismo y alteración en las porinas que evitan la entrada del antibiótico a la bacteria. Las resistencias pueden adquirirse vía plásmido de bacteria a bacteria o en el cromosoma.¹⁶

562 Tratamiento del choque

El objetivo del tratamiento del choque es mantener la presión de perfusión por arriba del punto crítico para obtener un flujo adecuado para los órganos, los riñones son el segundo órgano que reciben el flujo sanguíneo más alto por lo que la cuantificación de la uresis y la depuración de creatinina se utilizan como indicadores de presión de perfusión.

El tratamiento inicial está encaminado a mantener el flujo sanguíneo a los órganos vitales, por lo que la reposición de líquidos en neonatos con hipovolemia es primordial. En los neonatos normovolémicos el uso de cargas aumentará la precarga y, por lo tanto, el gasto cardíaco; los cristaloides son los más utilizados para la reposición de líquidos, de éstos la solución salina isotónica se prefiere en los neonatos en bolos de 10 mL/kg que podrán repetirse si es necesario; en este punto es importante corregir hipoglucemia o hipocalcemia, una vez hecha la corrección, si el choque es refractario a la reposición de líquidos, el siguiente paso es el uso de aminas vasoactivas como dopamina y dobutamina.

La dopamina es una catecolamina endógena con efecto dopaminérgico 5 µg/kg/min, β-adrenérgico 5 a 10 µg/kg/min, α-adrenérgico 10 a 20 µg/kg/min, la dopamina actúa sobre la precarga, contractilidad miocárdica y poscarga, causa vasoconstricción al liberar norepinefrina de las vesículas del sistema simpático, los pacientes < 6 meses no tienen una función de las vesículas desarrollada completamente, por lo que los neonatos con choque resistente a dopamina por lo general responden a norepinefrina o a altas dosis de epinefrina (Carcillo, 2002). Cuando se utiliza dopamina se mo-

nitorean electrolitos como fósforo y sodio, ya que se excretan en el riñón, la dopamina incrementa el efecto diurético de la aminofilina y la furosemida. Tiene efectos sobre las hormonas como la prolactina y la tirotropina,³¹ la dopamina se metaboliza en el hígado por la monaminoxidasa y se elimina en el riñón.

La dobutamina es una amina sintética simpaticomimética cardioselectiva, estimula directamente los adrenerreceptores beta del miocardio, su principal actividad es inotrópica y tiene un efecto cronotrópico limitado, un efecto impredecible sistémico y en las resistencias vasculares pulmonares, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con conducto arterioso y baja presión diastólica.³²⁻³⁴ La dobutamina se excreta en orina.

En neonatos con presión arterial baja se prefiere iniciar con corrección de líquidos y posteriormente dopamina, cuando la presión continúa baja a pesar del uso de las aminas a dosis mayores de 15 µg/kg/min mencionadas, se habla de resistencia a dopamina por lo que se puede utilizar adrenalina o noradrenalina. La adrenalina tiene efecto α y β -adrenérgico: efecto inotrópico y vasoconstrictor, entre sus efectos adversos puede disminuir el flujo renal, mesentérico, produce arritmia, aumento en el lactato e hipopotasiemia, la dosis de inicio es de 0.1 µg/kg/min y la dosis máxima es de 1 µg/kg/min; a esta dosis puede producir daño miocárdico irreversible por ruptura del sarcolema y pérdida de la arquitectura de las mitocondrias,³⁵ en los estudios que se han efectuado para comparar la dopamina y adrenalina no se ha visto diferencia significativa en su efecto adrenérgico, vasodilatador cerebral, sólo se refiere aumento en los niveles del lactato cuando se utiliza adrenalina, probablemente por su acción β_2 que incrementa los niveles de glucosa en sangre.³⁶⁻³⁸ La adrenalina se excreta en orina.

La noradrenalina aumenta la PA sistémica y la disponibilidad del oxígeno a los tejidos, sin efectos adversos en el flujo sanguíneo, actúa en los receptores α y β , puede disminuir la mortalidad al corregir la hipotensión, mejorar el flujo urinario y disminuir el lactato; para evitar vasoconstricción excesiva debe optimizarse su dosis,³⁹ la dosis de inicio es de 0.05 µg/kg/min. La noradrenalina se elimina en riñón.

La semejanza bioquímica de estas moléculas explica sus mecanismos de acción similares (Figura 29.2).

Los esteroides pueden administrarse en el choque resistente a catecolaminas o en la insuficiencia suprarrenal secundaria a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, esta última

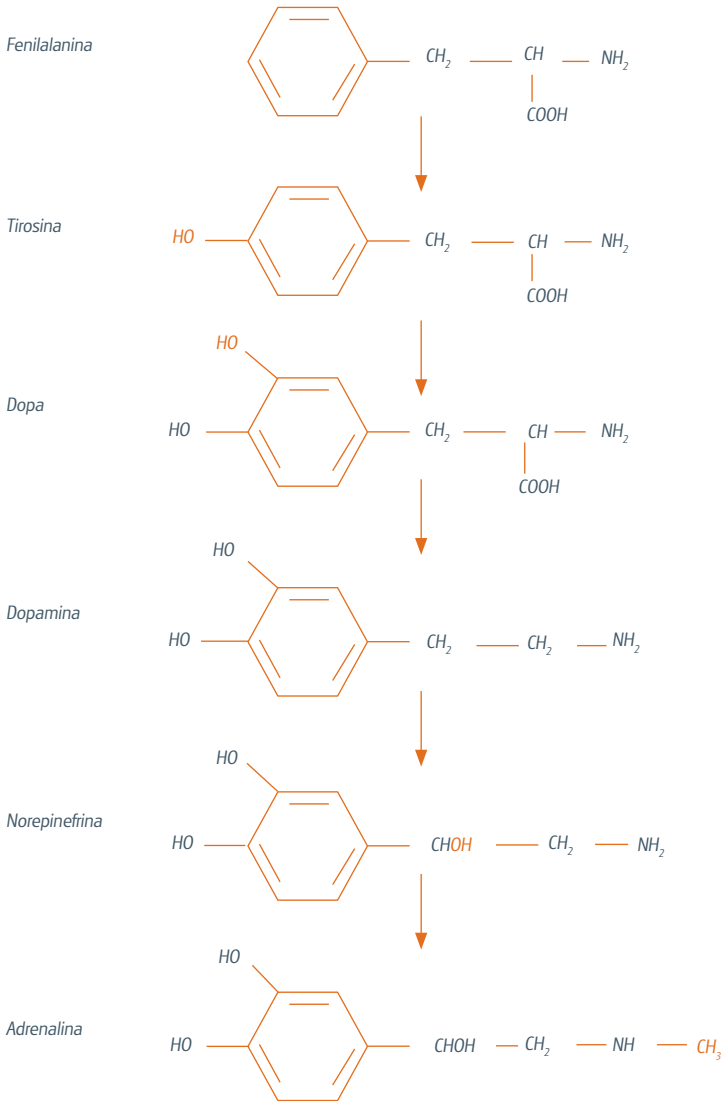


Figura 29.2. Moléculas de los vasopresores.

es transitoria, en la mayoría de los casos la respuesta a estímulos exógenos de la glándula suprarrenal es normal después de los 14 días de vida; en los neonatos extremadamente prematuros la respuesta puede presentarse hasta la tercera semana de vida. Uno de los mecanismos de acción de los esteroides es la inducción de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y componentes del sistema de segundos mensajeros, a nivel de los receptores β -adrenérgicos

hay destrucción lisosómica y para revertir este proceso se requiere de síntesis de proteínas. Los esteroides aumentan la expresión y densidad de los receptores en pocas horas, este efecto genómico incrementa la síntesis de nuevos receptores proteicos ensamblados a la membrana, lo que revierte el efecto de desensibilización de los receptores de catecolaminas por la exposición prolongada de los mismos; estas acciones mejoran la respuesta vascular a las catecolaminas endógenas y exógenas, elevando la presión arterial.⁴⁰

Los glucocorticoides inhiben la enzima metiltransferasa, esto disminuye el uso de la noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas, incrementa los niveles en plasma de las catecolaminas; las dosis farmacológicas de esteroides activan receptores específicos membranales incrementando el calcio citoplasmático en el miocardio y en la musculatura vascular, los corticoides inhiben la producción de prostaciclina y de la enzima sintasa de óxido nítrico (NOS), limitando la vasodilatación asociada con la respuesta inflamatoria. Finalmente mejoran la integridad capilar e incrementan el volumen sanguíneo al disminuir la fuga capilar.⁴¹

La insuficiencia suprarrenal primaria ocurre en neonatos pretérmino con infección severa o en prematuros con enfermedad pulmonar crónica y tratamiento con esteroides por tiempo prolongado, sin embargo puede presentarse en neonatos de extremadamente bajo peso en las primeras semanas de vida sin complicaciones graves.⁴²

La dosis de los esteroides dependerá del que se elija, si es dexametasona puede iniciarse con 0.1 mg/kg, seguido por 0.05 mg/kg intravenoso cada 12 h por 5 dosis adicionales, si continúa con vasopresores $\geq 8 \mu\text{g/kg/min}$; Noori informa en este estudio⁴³ que 2 h después de iniciada la primera dosis de dexametasona, la PA se incrementó a cifras normales y permaneció elevada hasta 24 h después del tratamiento, los inotrópicos se disminuyeron paulatinamente a partir de las 6 h del inicio de la dexametasona y el flujo urinario se incrementó.

Para la hidrocortisona puede emplearse una dosis de 1 mg/kg/d dos veces al día por 1 a 3 días, en los neonatos con síndrome de fuga capilar o cursos previos de esteroides la dosis es de 3 a 6 mg/kg/d dos veces al día por 2 a 3 días; en los neonatos que se siguió este protocolo, la PA se incrementó 2 h después de haber iniciado con la hidrocortisona y se estabilizaron hasta 6 h después, la dosis de inotrópicos se disminuyó significativamente a las 12 a 24 h posterior a la administración de hidrocortisona y el flujo urinario se incrementó.⁴⁰

En el estudio de Noori, se inició con hidrocortisona 2 mg/kg seguida de cuatro dosis de 1 mg/kg cada 12 h, con incremento de la PA, lo que permitió la disminución de los vasopresores.⁴⁴

La dosis de hidrocortisona puede extrapolarse a mg/m^2 , dosis de 30 a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ por día, dividido en cuatro dosis.⁴⁵

En estudios de metaanálisis se puede observar una reducción de la mortalidad hasta en 20% y una respuesta hemodinámica favorable.⁴⁶

Los efectos adversos reportados utilizando hidrocortisona o dexametasona, en neonatos pretérmino con hipotensión resistente, se observan en los prematuros de extremadamente bajo peso expuestos a dosis elevadas y prolongadas de esteroides, en ellos se incrementa el riesgo de infección por *Candida*;⁴⁷ otros efectos como hiperglucemia, glucosuria o complicaciones gastrointestinales no se refieren.

Adyuvantes

Inmunoglobulina G parenteral

La sepsis neonatal temprana y tardía tienen morbilidad y mortalidad elevadas. El transporte materno de inmunoglobulinas ocurre principalmente en la sdg 32 y la síntesis endógena ocurre varios meses después del nacimiento. La inmunoglobulina intravenosa se une a los receptores de la superficie de las células permitiendo la opsonización, activación de complemento y la quemoluminiscencia de los neutrófilos, teóricamente puede disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones. Algunos autores la indican en neonatos con sepsis neonatal, neutropenia severa, choque séptico, la dosis utilizada es de $750 \text{ mg}/\text{kg}$ en dosis única,⁴⁸ sin embargo en otros estudios multicéntricos no se demostró disminución en la morbi-mortalidad cuando se utilizó inmunoglobulina G.^{49,50}

Factor estimulante de colonias de granulocitos

La neutropenia es uno de los factores de riesgo significativos en la muerte por sepsis neonatal, con cifras de neutrófilos $< 500 \mu\text{L}$ puede utilizarse el factor estimulante de colonias de granulocitos, dosis de 5 a $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ de rhGM-CSF, hasta que los neutrófilos se eleven a $1\ 000/\text{mm}^3$. Estos factores son producto de la biotecnología, uno de ellos, el filgrastim, se expresa en *E. coli* por lo que no está glicosilado, lo que lo hace más inestable a las proteasas y cambios de temperatura; la presencia de los azúcares aumenta la

afinidad a los receptores; el lenograstim, se expresa en ovarios de hámster y tiene una estructura muy similar al factor humano, está glicosilado, su afinidad para los receptores es tres veces mayor que los no glicosilados.⁵¹ En el metaanálisis efectuado por Brenstein *et al.* la indicación del rhGM-CSF fue la neutropenia definida con diferentes criterios desde $< 1\ 500/\mu\text{L}$ hasta $< 5\ 000/\mu\text{L}$, las dosis del factor variaron desde 1.0 a 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ en un periodo de 3 a 14 días, en este análisis no se encontró diferencia significativa en la mortalidad en relación con los controles.⁵²

Prevención

El uso de clorhexidina a 2% reduce en 50% las infecciones relacionadas con catéter cuando se compara con soluciones de yodopovidona.

La contaminación extraluminal de los catéteres ocurre en la primera semana en que éste se colocó, la principal causa de infección relacionada con catéter es una técnica inadecuada de lavado de manos, de asepsia y de su colocación, después de este periodo la contaminación será intraluminal, la cual dependerá de la manipulación inadecuada del catéter. Cuando se sospeche infección cuya vía de entrada sea el catéter, éste deberá removerse en cuanto sea posible.

Para la prevención de infecciones respiratorias, evitar la transmisión de persona a persona es importante y en los neonatos intubados utilizar sistemas cerrados para la aspiración intratraqueal.

Se informa de una reducción en infección respiratoria de 30% cuando los neonatos intubados se colocan en decúbito lateral comparados con 87% en la posición supina ($p < 0.01$), la posición lateral disminuye el paso de secreciones orofaríngeas a la tráquea.

El uso juicioso de antibióticos con dosis adecuadas y tiempo de administración óptimo es básico.⁵³

El empleo de sondas orogástricas y urinarias sin justificación, así como el uso innecesario de antagonistas H₂, se relacionan con incremento de las infecciones. En el estudio de Terrin *et al.* el riesgo de enterocolitis necrosante en los pacientes que recibieron ranitidina se incrementó en 6.6 veces (IC 95%, 1.7-25.0, $p < 0.003$), la mortalidad fue de 9.9% comparado con 1.6% en los controles, $p < 0.003$. Las bacterias que originaron sepsis en estos pacientes fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*.⁵⁴

Para los pacientes que recibieron ranitidina, el riesgo de hemocultivos positivos aumentó cuatro veces, esto se explica porque la pepsina y el ácido clorhídrico destruyen las bacterias en un periodo

de 15 min, si el pH gástrico es < 3. Si por el contrario el pH es mayor, el riesgo de infección se incrementa seis veces.⁵⁴

Los cambios en el pH alteran la flora microbiana intestinal normal, además, los inhibidores de la bomba de protones estimulan la producción de citocinas inflamatorias que producen un desequilibrio de las células T, Th1 y Th2, perdiéndose el control de las infecciones e inflamación intestinal, factores que aumentan el riesgo de enterocolitis necrosante.⁵⁴

La utilización de leche humana y la alimentación temprana evitan la sepsis por traslocación bacteriana.

Referencias

568

1. [Http//www.UNICEF's regional classification.org/sowc](http://www.UNICEF's regional classification.org/sowc) 2012.
2. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37:439-79. *State of The World's Children* 2012: p. 124-5.
3. 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. *Crit Care Med.* 1992;20:864-75.
4. Rangel-Frausto M, Pttet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) *JAMA* 1995; 273:117-123.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest.* 1992;101: 1644-55.
6. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699-713.
7. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatrics.* 1996;129:72-80.
8. Stoll BJ, Ansen HE, Fanaroff AA, Right LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347:240-7.
9. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285-91.
10. Hobar JD, Soll RF, Edwards WH. The Vermont Oxford Network: a community of practice. *Clin Perinatol.* 2010;37:29-47.
11. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2005;32:571-600.

12. Goldenberg RL, Culhane JF, Johanson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol.* 2005;32:523-59.
13. Shani L, Weitzman D, Melamed R, Zmora E, Marks K. Risk factors for early sepsis in very low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica.* 2008;97:12-5.
14. Becroft DMO, Farmer K, Seddon RJ, Sowden R, Stewart JH, Vines A, et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *BMJ.* 1971;3:747-51.
15. Bromiker R, Ernest N, Bar Meir, Kaplan M, Hammerman C, Schimmel MS, et al. Correlation of bacterial type and antibiotic sensitivity with maternal antibiotic exposure in early-onset neonatal sepsis. *Neonatology.* 2013;103:48-53.
16. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol.* 2010;37:547-63.
17. Chamberlain NR. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with shock syllabus. *Infectious Diseases.* July 2008. <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/website/lectures/syllabi3.htm>.
18. Carcillo JA, Fields AI. Task Force Committee Members Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:1365-78.
19. Mahieu LD, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med.* 2000;28:2026-33.
20. Jordan JA, Durso MB. Comparison of 16SrRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2574-8.
21. Kempf VA, Trebesius K, Autenrieth IB. Fluorescent in situ hybridization allows rapid identification of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2000;38:830-8.
22. Shang S, Chen Z, Yu X. Detection of bacterial DNA by PCR and reverse hybridization in the 16S rRNA gene with particular reference to neonatal septicemia. *Acta Paediatr.* 2001;90:179-83.
23. Yang SL, Kelen GD, Quinn TC, Dick JD, Gaydos CA, Rotham RE. Quantitative multiprobe PCR assay for simultaneous detection and identification to species level of bacterial pathogens. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3449-54.
24. Lima-RV, Alpuche AS, Noyola CD, Soria R, Nieto K. Polymerase chain reaction technique in the diagnosis of neonatal sepsis: Future gold standard? Society Pediatric Research Meeting 2007. Poster # 5901.2. Toronto, Canadá.
25. Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol.* 2010;37:565-79.
26. Polin RA and the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129:1006-15.
27. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increa-

- sed rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
28. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-5.
 29. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159:392-7.
 30. Young T, Mangum B. *NeoFax: A manual drugs used in neonatal care*. 21 th ed. USA: Editorial Raleigh, NC Acorn Publishing; 2008.
 31. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001;13:116-23.
 32. Noori S, Friedlich P, Seri I. Cardiovascular and renal effects of dobutamine in the neonate. *Neo Reviews*. 2004;5:E22-6.
 33. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Human Development*. 2005;81:405-11.
 34. Evans N. Which inotrope for which baby?. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal ed* 2006;91:213-20.
 35. Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F, Lindner W. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2002;91:566-70.
 36. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:1213-22.
 37. Paradisis M, Osborn DA. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database System Rev*. 2004;(1):CD003958.
 38. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005;115:1501-12.
 39. Tourneux P, Rakza T, Abazine A, Krim G, Strome L Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine o dobutamine in full- term newborn infants. *Acta Paediatr*. 2008;97:177-80.
 40. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 2001;107:1070-4.
 41. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:365-93.
 42. Korte C, Styne D, Merritt TA, et al. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr*. 1996;128:257-63.
 43. Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardeasi S, Ramanathan R. Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biol Neonate*. 2006;89:82-7.

44. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated pre-term and term neonates. *Pediatrics*. 2006;118:1456-66.
45. Ughetto F, Paut O, Mareau C, Charpentier A. Les corticoïdes en réanimation pédiatrique: existe-t-il des indications en dehors du choc septique? *Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation*. 2007;26:585-92.
46. Balk RA. Steroids for septic shock back from the dead? (Pro). *Chest*. 2003; 123:490-9.
47. Botas CM, Kurlat I, Young SM, et al. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics*. 1995;95:883-7.
48. Weiss MD, Burchfield DJ. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate newborn and infant nursing. *Reviews*. 2004;4:46-50.
49. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001CD001239.
50. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Revista de Alergia Mexicana*. 2005;52:42-50.
51. Bernstein HM, Calhoun DA, Christensen RD. Use of myeloid colony-stimulating factors in neonates with septicemia. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14:91-4.
52. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138:917-20.
53. Polin RA, Denson S, Brady MT and the Committee on Fetus and Newborn and Committee on Infectious Diseases Strategies for Prevention of Health. Care-Associated Infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129:e1085-93.
54. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129:1-6.

SEPSIS NEONATAL

Abordaje clínico

Héctor Macías Avilés
Carlos López Candiani

30

Introducción

573

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los pacientes adultos. En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica (DOM). En 2001, durante la segunda conferencia internacional, se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004, se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales¹ (véanse los Capítulos 3, 9, 19 y 28, para información en detalle).

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Según el momento de su presentación puede ser clasificada en *sepsis temprana*, si aparece en los primeros 3 días de vida, aunque algunos autores consideran hasta 7 días; donde los gérmenes causales son adquiridos por vía vertical y son los que colonizan las áreas genital y perineal materna; la presentación clínica más frecuente es la neumonía, suele ser grave y tiene mayor morbimortalidad. La *sepsis tardía* se presenta después de los 3 días hasta el mes de vida, transmisión horizontal, frecuentemente los microorganismos son adquiridos en la comunidad o nosocomial, las manifestaciones clínicas son bacteriemia y meningitis.^{2,3}

El SIRS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no se puede aplicar a los neonatos, ya que ellos responden de forma diferente al proceso infeccioso, expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), que se manifiesta al menos por dos signos de los siguientes datos:⁴

- *Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación*
- *Inestabilidad en la temperatura (< 36 °C o > 37.9 °C)*
- *Llenado capilar mayor a 3 s*
- *Alteración en los leucocitos (< 4 000/mm³ o > 34 000/mm³)*
- *PCR > 10 mg/dL*
- *Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) > 70 pg/mL*
- *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva*

574

Otra de las definiciones es la sepsis severa, que se asocia con hipotensión o disfunción de un órgano.

Choque séptico: es una sepsis severa sin respuesta al uso de líquidos como medida de reanimación, se requiere de soporte inotrópico.

Síndrome de disfunción multiorgánica: falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad.

Sepsis nosocomial: infección que ocurre 48 h posteriores al ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), sin antecedentes de infección en el momento de su ingreso, presentando un cultivo positivo o PCR positiva en presencia de indicadores clínicos de infección.

La sepsis es de las principales causas de muerte de los neonatos críticamente enfermos en los países de medianos y bajos ingresos. Cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente, 98% en naciones de ingresos bajos, y la mayoría de ellos por infecciones; aproximadamente 1.6 millones de muertes neonatales en su mayoría por sepsis y meningitis. Las infecciones en estancia hospitalaria es entre 33 y 66% de los recién nacidos ingresados a la UCIN, en América latina la incidencia es entre 3.5 y 8.9%.²

Existen factores de riesgo maternos, ambientales y del huésped que determinan que el recién nacido pueda desarrollar un proceso infeccioso.

La inmunidad celular y humoral en los recién nacidos no está completamente desarrollada como la actividad fagocítica, síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2; ya que durante la vida intrauterina no existe nin-

gún estímulo inmunológico significativo que active la respuesta inmunitaria de forma preventiva. Además existe una disminución en la migración y quimiotaxis por una baja actividad fagocítica y bajos niveles de polimorfonucleares; con una síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 sdg. Por otro lado, hay disminución de la citotoxicidad mediada por células T y disminución de la diferenciación de células B.

Existe inmadurez de las vías clásica y alterna, son como las alteraciones significativas que predisponen al neonato a la sepsis, además las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; cuanto mayor la prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, como consecuencia, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 sdg, lo que implica que los neonatos prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término.⁵⁻⁷

La corioamnioitis es una infección materna que involucra la combinación de fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina y líquido amniótico fétido; tiene asociación con la ruptura prematura de membranas. Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por: a) la vagina y el cérvix; b) diseminación hematógena a través de la placenta; c) retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, y d) contaminación durante los procedimientos invasivos. Las bacterias identificadas en casos de infecciones congénitas son similares a la flora encontrada en infecciones de vías urinarias.⁸

El sexo masculino tiene una mayor incidencia que el sexo femenino, esto está relacionado con la inmunorregulación genética asociada con el cromosoma X.

Etiología

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países de altos ingresos difieren de los reportados en los países de medianos y bajos ingresos, donde como agentes de la sepsis temprana es causada principalmente por microorganismos gramnegativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* o coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*).

La sepsis neonatal de aparición tardía puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los microorganismos más comunes son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo, enterococos y, en un estado más tardío, *Candida sp.* o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*.

Las infecciones micóticas juegan un papel importante en la sepsis neonatal debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%, la colonización por hongos, principalmente *Candida sp.*, suele localizarse en el intestino. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial. Los factores de riesgo que se relacionan son prematuridad, inmadurez inmune, procedimientos invasivos, cirugías abdominales, uso de anti-H₂ y antibióticos de amplio espectro.

Otra forma de sepsis neonatal tardía es la neumonía de inicio tardío (entre 7 y 28 días de vida), los agentes causales incluyen *S. pneumoniae* y *S. aureus*.⁹

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son inespecíficos, se puede incluir apnea, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, letargia e hipotonía.

En la sepsis neonatal temprana las manifestaciones son de aparición abrupta con disfunción multisistémica, dificultad respiratoria severa, cianosis y apnea. En la sepsis nosocomial su evolución es subaguda, insidiosa y presenta características como deterioro en los estados hemodinámico, ventilatorio y metabólico, arritmias, bradicardia.¹⁰

Otras manifestaciones que suelen ocurrir son las siguientes:

Sistema nervioso central: fontanela anterior abombada, irritabilidad, estupor, coma, crisis convulsivas, llanto agudo, retracción del cuello.

Cardiaco: hipotensión, retardo en el llenado capilar.

Gastrointestinal: escasa tolerancia de la vía oral, vómito, diarrea, distensión abdominal, enterocolitis necrosante, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa.

Renal: insuficiencia renal aguda.

Hematológico: sangrado, petequias, púrpura.

Piel: pústulas, abscesos, esclerodermia, piel moteada.

Diagnóstico

Por la gran complejidad para hacer el diagnóstico, se necesita una historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. Infortunadamente no existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el periodo neonatal y el médico no puede esperar los resultados de los cultivos de sangre y/o LCR para iniciar el tratamiento antibiótico.

Biometría hemática

El recuento de leucocitos es un indicador útil de infección bacteriana, la alteración (leucopenia o leucocitosis) es parte esencial de los componentes del SIRS. El conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos, la relación de neutrófilos inmaduros/maduros, cambios en la morfología o degeneración como la vacualización, bacterias intracelulares, granulaciones tóxicas son indicadores pero no exclusivos de infección. La neutropenia absoluta y una relación elevada entre neutrófilos inmaduros y las totales sugieren firmemente una infección bacteriana. La presencia de neutropenia se asocia con mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula ósea, alteración en la liberación de éstos indica ineficacia para responder a las demandas. La trombocitopenia (plaquetas < 150 000/mL) se relaciona con infecciones severas, sobre todo producidas por hongos, en menor proporción por bacterias gramnegativas, virus y poca asociación con gérmenes grampositivos. Su relación con lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada, lo que implica un incremento del consumo de plaquetas, es un predictor de mal pronóstico.

577

Proteína C reactiva

Es miembro de la familia de proteínas pentraxina, es un reactante de fase aguda no específico. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos. Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento. Actúa

en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en el metabolismo lipídico. El valor positivo es mayor de 10 mg/L; la secreción se inicia luego de 4 a 6 h del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se alcanza de 36 a 48 h, la vida media ($t_{1/2}$) es de 19 h, con una reducción de 50% diario después que cesa el estímulo agudo. Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis y para el seguimiento de terapia antimicrobiana, por lo que debe combinarse con otros marcadores.

Procalcitonina

Es un propéptido de la calcitonina, en pacientes sanos se detectan valores menores de 0.1 ng/mL, pero en infecciones severas puede llegar hasta 1 000 ng/mL, por lo general se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/mL en pacientes sépticos. Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 h de vida, el valor en sangre durante este tiempo es 3 ng/mL, después disminuye a 0.5 ng/mL. En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las 3 h del inicio del proceso infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera, su producción durante la infección es inducida por el factor de TNF- α y la interleucina 2 (IL-2).

Interleucina 6

Es una citocina proinflamatoria producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del TNF- α e IL-1; se libera precozmente y sus valores en sangre aumentan rápidamente luego de la exposición a las bacterias y sus toxinas, se eleva más rápido que la proteína C reactiva. Es efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía, pero tiene una $t_{1/2}$ muy corta y sus valores en sangre disminuyen rápidamente luego de instaurado el tratamiento.

Inmunoglobulina M

Es la primera inmunoglobulina producida por el neonato. Los niveles se elevan en infecciones bacterianas, virales y parasitarias, aún faltan estudios para su aplicación.

Hemocultivos

La “prueba de oro” para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica.

Reacción en cadena de la polimerasa

Se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades infecciosas, incluidas las originadas por bacterias, levaduras y virus. Los valores de PCR antes de 18 h de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría la estancia en UCIN. Su inconveniente es el alto costo para la aplicación de la prueba y disponibilidad limitada en los laboratorios convencionales.

579

Punción lumbar

Es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada 1 000 nacidos vivos. Existe controversia sobre este procedimiento en las primeras 72 h de vida. Se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 h de vida (sepsis neonatal tardía, ya que en este grupo la incidencia puede llegar a 15%), y en menores de 72 h sólo si hay sospecha muy alta de meningitis.

Urocultivo

El urocultivo en neonatos de menos de 72 h de vida tiene baja sensibilidad (< 0.5% en < 24 h) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado. Sin embargo, su realización es obligada en todos los recién nacidos evaluados por sepsis tardía o nosocomial. La muestra debe tomarse por punción suprapúbica o sondaje vesical.¹¹

Tratamiento

Medidas generales de soporte: ambiente térmico adecuado, terapia hidroelectrolítica necesaria, oxígeno, corrección de equilibrio ácido-base, inotrópicos son fundamentales en el tratamiento del neonato con sepsis.

En términos generales, la adecuada selección de un antibiótico está basada en la epidemiología local, vía de administración, dosificación apropiada, porcentaje de unión a las proteínas, sitio anatómico del compromiso, defensas del huésped, características del germen y su perfil de resistencia.

En la sepsis de transmisión vertical (temprana), el esquema de antibióticos debe cubrir *S. agalactiae*, enterobacterias (sobre todo *E. coli* y *Klebsiella*) y *L. monocytogenes* (poco frecuente en nuestro medio). Ello se consigue con la asociación de ampicilina + aminoglucósidos, que tienen además acción sinérgica. La ampicilina asociada con cefotaxima se indica en pacientes con diagnóstico de meningitis, ya sea confirmada por el LCR o por sospecha clínica.

Una vez que se reciben los hemocultivos y se identifica el germen causal, se asignan antibióticos específicos para el germen según la sensibilidad del antibiograma, disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o el número de antibióticos, esto reduce la resistencia bacteriana, los efectos adversos y costos.

La terapia antibiótica para infecciones nosocomiales en pacientes críticos debe ser de amplio espectro, proporcionando cubrimiento para gérmenes grampositivos y gramnegativos. En la sepsis de origen nosocomial debe identificarse la flora que prevalece en cada UCIN, recordando que los microorganismos más frecuentes suelen ser *S. epidermidis*, *S. aureus*, enterococo, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *P. aeruginosa*.

La terapia antibiótica empírica en este caso debe ser cuidadosamente instaurada luego de conocer la epidemiología y los perfiles de sensibilidad.

Manejo del choque séptico

El neonato que se encuentra en choque séptico está críticamente enfermo, la meta primordial es restaurar la circulación y la perfusión. Según el algoritmo propuesto por el doctor Carcillo es prioridad

restablecer la circulación en los primeros 60 min. En los primeros 5 min de inicio del estado de choque hay que reconocerlo, asegurar la vía aérea y obtener un acceso venoso. A los 15 min se debe iniciar la administración de líquidos con medida de reanimación, usando coloides o líquidos isotónicos hasta un valor máximo de 60 mL/kg; además la hipoglucemia y la hipocalcemia deben corregirse.

Una apropiada intervención para la hipoglucemia es con solución glucosada a 10% a dosis de 2 mL/kg en bolo de forma rápida. La hipocalcemia debe tratarse con gluconato de calcio a dosis de 100 mg/kg de forma lenta. Después de esto el paciente debe observarse de forma estrecha en la UCIN. Si después de este tratamiento persiste el estado de choque, los accesos venoso y arterial deben estar asegurados así como iniciar el apoyo inotrópico, siendo de primera elección la dopamina. Si después de la primera hora la circulación no ha podido ser restaurada, hay que pensar en insuficiencia suprarrenal por lo que el uso de hidrocortisona es buena opción.¹³

581

Prevención de la infección nosocomial

Lavado de manos

Es la medida que mejores resultados ha mostrado para disminuir las infecciones nosocomiales, pero su práctica es complicada. En los países de bajos ingresos la falta de agua, jabón y lavamanos adecuados son los principales inconvenientes, así como personal de enfermería insuficiente y el sobrecupo en las UCIN no favorecen su aplicabilidad; se requieren estrategias como educación continua y retroalimentación para crear conciencia de su necesidad en el personal médico, paramédico y familiares de los pacientes.

Nutrición

La sepsis neonatal se correlaciona con el uso de nutrición parenteral, especialmente cuando contiene lípidos intravenosos, se debe limitar el uso de estas soluciones así como la permanencia de catéteres umbilicales por el tiempo mínimo posible; iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible en los neonatos, o el estímulo enteral con leche humana. En general el uso de leche materna de

forma precoz disminuye el riesgo de enterocolitis necrosante así como infección nosocomial; la suplementación con glutamina se ha relacionado con reducción de sepsis nosocomial, pero no existe evidencia que documente la dosis ni el periodo de tratamiento.

Catéteres intravasculares

Existe clara relación entre infección nosocomial y el uso de catéteres centrales; es un factor de riesgo para infecciones por *Staphylococcus*, en especial los coagulasa-negativos. Dentro de las medidas para prevenir su aparición se encuentra el empleo de técnica aséptica para su colocación. Se debe retirar lo más pronto posible.

582

Cuidados de la piel

La piel de los recién nacidos es frágil, en particular en los prematuros, debido a los procedimientos invasivos y las tomas de sangre de forma repetida se produce una puerta de entrada para gérmenes intrahospitalarios y riesgo de sepsis neonatal.¹²

Referencias

1. O'Brien J, Ali N, Aberegg S, Abraham E. Sepsis. *The American Journal of Medicine*. 2007;120:1012–22.
2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220–4.
3. Robinson DT, Kumar P, Cadichon SB. Neonatal sepsis in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med*. 2008;9:160–8.
4. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 suppl):45–9.
5. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2005;33:268–75.
6. Orfali J. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev Ped Elec [en línea]*. 2004;1(1):25–31.
7. Avery G, Fletcher M, MacDonald M. Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª ed. México: Ed. Médica Panamericana; pp. 1191–1202.
8. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:459–70.

9. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:211–9.
10. Griffin P, Lake D, Moorman J. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2005;115:937–41.
11. Murguía STA, Mancilla JR. *Infectología neonatal. Sepsis neonatal. PAC Neonatología-1.* México: Intersistemas Editores; pp. 467–80.
12. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2003;19: 413–40.
13. Brierley J, Carcillo JA, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric an neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine.

SEPSIS: UN PROBLEMA EMERGENTE DE SALUD PÚBLICA

Acciones y recomendaciones a seguir

Raúl Carrillo Esper

31

Introducción

585

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la infección, representa un gran reto para su diagnóstico y tratamiento, si continua su historia natural puede evolucionar a choque séptico, disfunción orgánica múltiple o muerte, lo que condiciona un incremento en los días de estancia hospitalaria y de costos derivados de su atención.

La tasa de mortalidad por sepsis grave excede por mucho a las causas de origen médico, como son las enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio) y neurológicas (evento vascular cerebral).¹

En la actualidad, el pronóstico de la sepsis depende de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno; sin embargo, la elección del abordaje terapéutico va en relación con el tiempo de detección, factores regionales o locales, disponibilidad de hospitales y camas de unidades de terapia intensiva, niveles variables de universalización de los servicios de salud, culturales, económicos, entre otros.

Se ha mencionado en esta obra que la causa más común de sepsis son los microorganismos grampositivos, los cuales han incrementado su frecuencia a través del tiempo; sin embargo, en la actualidad los microorganismos gramnegativos juegan un papel importante en los procesos infecciosos debido al aumento de procedimientos invasivos y de infecciones asociadas con cuidados sanitarios. Por otra parte, el uso cada vez más frecuente de antibióticos de amplio espectro en enfermos graves en las UCI por tiempo prolongado, favorece la presencia de resistencia bacteriana, lo que implica un mayor número en los días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica y posiblemente de mortalidad. Las variaciones

internacionales en la implementación de estrategias para reducir la resistencia bacteriana, como el uso racional de antibióticos y la prevención de infecciones cruzadas entre los pacientes, explica las diferencias en las tasas de incidencia alrededor del mundo.²

La fuente más frecuente de infección es la relacionada con el tracto respiratorio, en particular la presencia de neumonía; la cual incrementa la tasa de mortalidad. En orden de frecuencia, otros focos son las infecciones de origen abdominal, cutáneo y de tejidos blandos, asociadas con dispositivos médicos, sistema nervioso central y endocarditis.²

Los factores de riesgo para sepsis grave varían desde la edad, género, raza, y la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). De este último factor, más de la mitad de los pacientes presenta al menos una enfermedad, como cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica y diabetes. Estudios recientes han reportado una relación inversa entre el nivel socioeconómico y el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo. En relación con la edad, el riesgo de sepsis grave se incrementa desproporcionadamente en el adulto mayor, más de la mitad ocurre en mayores de 65 años. Otros factores son los asilos, desnutrición, inmunosupresores y dispositivos ortopédicos. Por último, las anormalidades en la respuesta inmune a la infección incrementa el riesgo a la infección y, por ende, de sepsis grave.²

Epidemiología

Se ha mencionado también que en Estados Unidos (EU) la incidencia estimada de sepsis grave es de 300 casos por cada 100 000 habitantes, de los cuales una cuarta parte morirán durante su hospitalización. Por otro lado, el choque séptico está asociado con una mortalidad hasta de 50%.³

En las últimas dos décadas, en Estados Unidos hubo un incremento en la incidencia y de muerte asociada con sepsis, cuya tendencia persiste debido a un aumento en la expectativa de vida de la población, la incidencia y prevalencia de ECNT, un mayor uso de terapias inmunosupresoras, trasplante, quimioterapia y de procedimientos invasivos.⁴

En 2003, en España, sólo uno de cada tres pacientes (32%) con sepsis grave era admitido en una UCI, comparado con 51.1% de los enfermos en EU.^{3,5} Se ha postulado que la alta incidencia de

la sepsis en las UCI en países como el Reino Unido (27.1%) y Brasil (27.3%) refleja escasez en la disponibilidad de camas, ya que sólo los pacientes más graves pueden ser admitidos. Por ejemplo, en el Reino Unido existen 8.6 camas de terapia intensiva por cada 100 000 habitantes, comparado con 38.4 y 30.5 en Francia y EU, respectivamente.⁶

El comportamiento de la sepsis en el periodo 1979-2000 en EU presentó un incremento en la incidencia anual de 13.7%, partiendo de 164 072 casos (82.7 por 100 000 habitantes) a 659 935 casos (240.4 por 100 000 habitantes). La tasa de mortalidad fue de 27.8% en el periodo 1979-1984 y de 17.9% en 1995-2000 ($p < 0.01$).⁴

En 2011, se publicó un estudio de pacientes hospitalizados por sepsis en EU, para estimar la frecuencia y pronóstico de esta población entre 2000 y 2007. Los resultados demostraron un incremento en los egresos por sepsis grave en 160% (300 270 casos en el 2000 vs. 781 725 en 2007); es decir, pasó de 0.99% a 2.38% del total de hospitalizaciones, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones aumentó de 143 por 100 000 adultos estadounidenses en el 2000 a 343 en 2007, con un incremento promedio por año de 16.5%. De manera paralela, la incidencia de choque séptico aumentó 3.2 veces más, pasando de 30.3% en el 2000 a 41.7% en 2007. Los días de estancia hospitalaria disminuyeron de 17.3 a 14.9 días, así como también la tasa de mortalidad de 39.6 a 27.3% (OR 0.46; IC 95%, 0.44-0.49). La mortalidad por choque séptico disminuyó en 10% (47.1 a 36.4%).¹

En México, se llevó a cabo un estudio multicéntrico para evaluar la epidemiología y comportamiento de la sepsis en 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República. Los resultados demostraron una incidencia de 27.3%, con un promedio de ingreso anual de 130 y 31 casos en unidades públicas y privadas, respectivamente. La tasa de mortalidad reportada fue de 30.4%, de las cuales 87% correspondió a instituciones públicas.⁷

Otros resultados de interés publicados por Carrillo Esper *et al.* fueron, que el personal de enfermería capacitado y certificado para la atención de enfermos graves es de 6.4 y 5% en instituciones públicas y privadas, respectivamente. En relación con el área médica, existe un insuficiente número de especialistas en medicina del enfermo en estado crítico para dar atención las 24 horas y 365 días del año, con un promedio de 3.6 especialistas por unidad tanto pública como privada. En cuanto al equipamiento en ambas unidades, un gran porcentaje no cuenta con dispositivos especializados para una atención integral del enfermo grave.⁷

Factores de riesgo

Existen poblaciones de pacientes que por sus características individuales o en su conjunto incrementan el riesgo y mortalidad por sepsis.

El cáncer es una de las principales comorbilidades ya que, independiente del tipo de malignidad, eleva hasta 10 veces más la incidencia de sepsis grave, de tal manera que contribuye en 30% en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por dicha comorbilidad.²

La obesidad, se ha convertido en un problema de salud pública en México, la cual incrementa la susceptibilidad a infecciones y de complicaciones graves a procesos infecciosos comunes.²

En la población de pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana la sepsis grave y el choque séptico han disminuido de manera significativa gracias a los avances en la terapia antirretroviral y la profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci*; también ha disminuido el ingreso de los pacientes positivos al VIH a las unidades de terapia intensiva. En Estados Unidos, cerca de 13.7% de esta población constituye el total de ingresos a una unidad de cuidados críticos, cuya mortalidad es de 42%.²

En población pediátrica, siete estados de EU reportaron un incremento de la sepsis de 81% entre 1995 y 2005, con un aumento de la prevalencia de 0.56 a 0.89 por cada 1 000 pacientes pediátricos, principalmente en neonatos con bajo peso al nacer.²

El género femenino es menos propenso a desarrollar sepsis grave que el masculino, cuyos factores y mecanismos fisiopatológicos se desconocen. Una combinación de ECNT, en particular enfermedades subclínicas, factores ambientales y sociales, y una predisposición genética, son algunas de las diferencias que pueden contribuir a las variaciones de la respuesta inmune del paciente a la infección.² Anualmente, el género masculino es 28% veces más propenso a desarrollar sepsis, sin una diferencia en la tasa de letalidad comparado con el femenino.⁴

Estudios epidemiológicos reportan una alta incidencia de sepsis en raza negra comparada con la raza blanca, con un riesgo de incidencia anual de 89% y de mortalidad de 22.8%.⁴ El incremento en la tasa de sepsis grave se debe a un mayor riesgo de infección y de disfunción orgánica múltiple (DOM). El aumento en la prevalencia de sepsis en pacientes de raza negra hospitalizados, como la enfermedad renal crónica y diabetes, pueden explicar el desarrollo de infección en esta población.²

Definitivamente, existen predictores que incrementan de manera exponencial la muerte por sepsis, como son la edad ≥ 65 años (5.13), enfermedades cardiovasculares (1.56), cirrosis (2.18), infección por VIH (1.95), cáncer (3.58), enfermedad renal crónica (1.89), entre otros factores.¹

Impacto económico

En una cohorte de pacientes con sepsis grave en EU, se reportó un costo promedio de \$22 100 dólares por caso atendido, con un costo total anual de \$16.7 billones de dólares. Por otra parte, los costos fueron mayores en población pediátrica, no sobrevivientes, pacientes que requirieron de cuidados intensivos, pacientes de origen quirúrgico y aquellos con disfunción orgánica.³

En un estudio retrospectivo, se informó un costo promedio de \$28 820 ($\pm 55 900$) dólares por atención de los pacientes con sepsis grave, los cuales fueron mayores en aquellos que requirieron de intervención quirúrgica (\$38 036 *versus* \$7 532 dólares, $p < 0.001$) y no sobrevivientes (\$36 602 *versus* \$24 287 dólares, $p < 0.001$). Por otra parte, los costos de atención en pacientes menores de 18 años fue mayor que en otros subgrupos de edad (\$56 629 dólares). Los costos por atención en una UCI fueron de \$36 218 dólares, siendo mayor en no sobrevivientes y de pacientes de origen quirúrgico.⁸

En México, los costos de atención de los enfermos con sepsis en instituciones públicas ascendió a 600 mil pesos por paciente, y 1 870 000 pesos en unidades privadas, lo que representa una inversión total de más de 9 mil 765 millones de pesos por año tomando en cuenta la población total del estudio.⁷

Impacto social

La sepsis no sólo incrementa la tasa de mortalidad, sino también favorece la presencia de secuelas cognitivas y deterioro de la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a la enfermedad. Por otra parte, la sepsis incrementa los gastos de atención en el Sistema Nacional de Salud, aunado a una pérdida significativa de la productividad debido a los largos periodos de hospitalización y la elevada tasa de mortalidad a corto y mediano plazos.

En un estudio se evaluó la calidad de vida de los pacientes que sobrevivieron a la sepsis, a través de diferentes cuestionarios. La prevalencia de problemas moderados a severos (movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor e incomodidad, ansiedad y depresión) fue significativamente mayor en los pacientes de 60 años o más.⁹

Winters *et al.* evaluaron la mortalidad y calidad de vida en los enfermos con sepsis. La mortalidad posterior al alta hospitalaria (< 1 año) fue de 7 a 43% y a largo plazo de 11 a 42.5% (3 a 10 años). En cuanto a la calidad de vida, hubo una disminución a corto y largo plazos.¹⁰

Los pacientes que sobreviven a la sepsis pueden presentar alteración de la calidad de vida relacionada con la salud, principalmente en el funcionamiento físico, rol físico, salud general, vitalidad y función social; posterior al egreso de la UCI y del hospital, los cuales mejoraron a los 3 y 6 meses posterior a su egreso.¹¹

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la sepsis que han logrado reducir la mortalidad, las posibilidades de reintegración de los pacientes a la sociedad, actividad física y profesional de manera satisfactoria son mermadas por la misma enfermedad. Por lo anterior, es fundamental evaluar la calidad de vida de los pacientes enfocada en aspectos y dimensiones, como la física, psicológica, social, desempeño laboral, dolor y sueño, entre otras.

Estrategias internacionales

La sepsis grave es una entidad común y de alta mortalidad. En la actualidad, los avances en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencia científica han logrado mejorar el pronóstico de los pacientes con dicha enfermedad.

Sin lugar a duda, una de las estrategias internacionales que ha logrado impactar en las tasas de mortalidad de los pacientes con sepsis es la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC; Campaña para la supervivencia en sepsis), cuyo objetivo de origen fue disminuir la tasa de mortalidad por sepsis a 5 años en 25%.¹²

Reconociendo a la Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis como tratamiento inicial en estos enfermos, las sociedades científicas internacionales han firmado un manifiesto llamado *Declaración mundial contra la sepsis*. Esta declaración solicita a las autoridades sanitarias la creación de una estrategia única y universal para diagnosticar, monitorear y tratar a los enfermos con

sepsis. El objetivo principal de estas acciones es disminuir la morbi-mortalidad asociada con sepsis.¹³

Diferentes sociedades científicas han firmado esta declaración mundial englobando a todo el personal de salud involucrado con este padecimiento: médicos pediatras, médicos de urgencias, intensivistas, internistas, infectólogos, anesthesiólogos, cirujanos, neumólogos, personal de enfermería, trabajadoras sociales, farmacéuticos, médicos en formación. La *Declaración mundial contra la sepsis* es una propuesta global que compromete al personal a cumplir metas y objetivos que impacten en el diagnóstico, el tratamiento y la mortalidad de estos enfermos para el año 2020.^{14,15}

Objetivos

- Se debe posicionar a la sepsis como un problema de salud pública; declarando este estatus se incrementará la prioridad política y la conciencia económica y clínica de los enfermos con sepsis
- Deben existir los suficientes centros de tratamiento (unidad de terapia intensiva) así como personal capacitado en los cuidados críticos del enfermo con sepsis
- Realizar la implementación de Guías de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de la sepsis en todos los centros hospitalarios para mejorar el reconocimiento precoz
- Construir estrategias de prevención y controlar el impacto de la sepsis, dirigidas a los centros que más lo necesiten
- No sólo se debe involucrar en la planificación de estrategias al personal de salud, los sobrevivientes de sepsis deben participar en la elaboración de estas estrategias
- Con las estrategias de prevención debe disminuir la incidencia de sepsis en 20% para el año 2020, las prácticas más importantes son: un adecuado lavado de manos, mejoras globales de sanidad y nutrición, suministro de agua potable y programas de vacunación en pacientes en zonas de riesgo y realizar partos con las adecuadas medidas de higiene^{16,17}

El resultado de la adopción de estas estrategias de prevención, de la realización de sistemas de reconocimiento temprano, de la estandarización de un código de sepsis, es el incremento de la supervivencia de los pacientes con sepsis.

De acuerdo con esos objetivos, los países que se añadan a la firma de la Declaración habrán establecido sus necesidades de

enseñanza entre todos los profesionales de la salud (incluyendo en los planes de estudio en escuelas de pregrado y posgrado), identificando a la sepsis como una urgencia médica que requiere atención inmediata.¹⁵

Otro de los objetivos mundiales es contar con espacios apropiados para la rehabilitación de estos enfermos, adoptando estándares y estableciendo recursos para la prestación de cuidados de la más alta calidad.¹⁵

Para el 2020, todos los países que integren la *Declaración mundial contra la sepsis* deberán haber establecido registros de sus pacientes con sepsis, ayudando a posicionar la sepsis como un problema de salud pública. La comunidad internacional estará trabajando hacia la puesta en marcha de un registro internacional de sepsis.^{13,15,16}

592

Estrategias nacionales

La única estrategia nacional para el tratamiento de la sepsis es la *Guía de práctica clínica de Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto*.¹⁷ El propósito de esta guía es ser un marco de referencia para estandarizar el diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico y posterior a su implementación, disminuir la morbilidad y mortalidad secundarias en unidades hospitalarias de segundo y tercer niveles de atención. Esta Guía de práctica clínica forma parte del Programa Sectorial de Salud 2007-2012 y se encuentra en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (Cenetec-Salud).¹⁷

Existen organizaciones como el Grupo para el Estudio de la Sepsis y el Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva que se han adherido a la iniciativa de la firma de Declaración contra la sepsis implementando el código de sepsis y contribuyendo con la generación de evidencia científica; se espera que en el transcurrir del tiempo y a través de programas educativos, auditorías formales e iniciativas de mejora del desempeño de la retroalimentación, las recomendaciones generadas por la Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis influirán en el comportamiento del profesional sanitario junto a la cabecera del enfermo para reducir los efectos de la sepsis en todo el mundo.¹⁷

De acuerdo con la problemática de esta enfermedad se pretende implementar un *Código de Sepsis*, que incluya medidas para diagnosticar, monitorear y tratar a los enfermos con sepsis de una manera estructurada con el objetivo de reducir la mortalidad. La metodología que se utilizará es administrar de manera precoz intervenciones simples, como las señaladas en la *Guía SSC* (antibióticos, reanimación hídrica, identificación del foco infeccioso). Se debe hacer del conocimiento en general que todos los enfermos con SIRS, sepsis, sepsis grave y choque séptico, deben ser tratados y monitoreados en un centro adecuado (unidades de terapia intensiva) ya que el diagnóstico y tratamiento temprano ha demostrado ser benéficos en términos de mortalidad y de costo-efectividad.^{12,18}

Conclusiones

593

- La sepsis es una de las principales causas de ingresos y muerte hospitalaria
- Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de sepsis, principalmente la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles
- En México cada día se presentan 30 casos nuevos de sepsis, de los cuales mueren 9 enfermos, lo que representa que cada 2.6 h muere un paciente por sepsis
- La tasa de mortalidad en nuestro país es de 30%, predominando en instituciones públicas, lo cual se relaciona con diversos factores como el mayor número de enfermos que se atiende, su gravedad, presencia de inmunocompromiso, comorbilidades, déficit de tecnología y personal especializado, y acceso limitado a medicamentos
- No existen estadísticas oficiales de la incidencia y mortalidad asociada con sepsis, lo que ha condicionado subestimar e infradiagnosticar la sepsis como causa de letalidad; así como también una adecuada codificación en la *Clasificación Internacional de Enfermedades* en su décima edición (CIE-10)
- Definitivamente, la sepsis es un problema emergente de salud pública en México, que amerita diseñar e implementar estrategias y políticas públicas para fortalecer el conocimiento y habilidades de los profesionales de la salud; así como diseñar un registro nacional de los casos de sepsis en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud

Propuestas

La sepsis es un problema de salud pública que es subestimado por las autoridades sanitarias y profesionales de la salud, por lo que la Academia Nacional de Medicina de México propone las siguientes estrategias para tener un conocimiento de la incidencia e impacto económico de la sepsis en nuestro país.

- *Diseñar políticas sanitarias que favorezcan un acceso efectivo a la atención médica especializada y tecnología de vanguardia*
- *Desarrollar marcos de referencia para el diagnóstico y manejo de la sepsis como son la Norma Oficial Mexicana y la Guía de práctica clínica actualizadas y protocolos de atención, que fortalezcan la toma de decisiones clínicas y gerenciales*
- *Diseñar e implementar programas de educación y actualización continua a todos los profesionales de la salud que den atención médica a esta población*
- *Asignación de recursos para el diseño de protocolos de investigación del comportamiento epidemiológico y de la historia natural de la sepsis*
- *Diseñar una red epidemiológica de la sepsis, donde se lleve a cabo un registro nacional sobre incidencia, mortalidad y costos de atención en esta población*
- *Incluir a la sepsis dentro del programa del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (Seguro Popular), que garantice que ningún mexicano muera por sepsis por falta de financiamiento y recursos para su atención*
- *Implementar un **Código de Sepsis** en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, que incluya medidas para diagnosticar, monitorear y de tratamiento de los enfermos con sepsis con el objetivo de reducir la mortalidad*

594

Referencias

1. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011;140(5):1223-31.
2. Florian BM, Sachin Y, Derek CA. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
5. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital Ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-9.
6. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care.* 2004;8:222-6.
7. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301-8.
8. Braun L, Riedel AA, Cooper LM. Severe sepsis in managed care: analysis of incidence, one-year mortality, and associated costs of care. *J Manag Care Pharm.* 2004;10(6):521-30.
9. Contrin LM, Paschoal V, Beccaria LM, Cesarino CB, Ajeje LS. Calidad de vida de sobrevivientes de sepsis grave después del alta hospitalaria. *Latino-Am, Enfermagem.* 2013;21(3):1-8.
10. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1276-83.
11. Hofhuis JG, Spronk PE, Van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Bakker J. The impact of severe sepsis on health-related quality of life: a long term follow-up today. *Anesth Analg.* 2008;107(6):1957-64.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:536-55.
13. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief, no 62. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.
14. <http://worldsepsisday.org/?MET=SHOWCONTAINER&vPRIMNAVISELECT=4&VSEKNAVISELECT=1&VCONTAINERID=>
15. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-53.
16. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009
17. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/o84_GPC_Sepsisgveychoqueseptico/SepsisGrave_y_Choque_ER_CENETEC.pdf
18. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:494-503.

ÍNDICE

La letra *c* refiere a cuadros; la *f* a figuras.

A

- anatomía de la vasculatura pulmonar, 236
 - cambios fisiopatológicos, 238
 - c.* patológicos, 237
 - hemodinamia pulmonar, 237
- antibiótico, tratamiento, 303
- ataque renal, nuevo concepto de lesión renal, 196

B

- bases para el monitoreo hemodinámico en sepsis y choque séptico, 72
- beta-agonistas, tratamiento con, 509
- biomarcadores, en diagnóstico de sepsis, 41, 515*c*
 - en monitoreo de la función cardiaca, 171
- biometría hemática, en diagnóstico de sepsis neonatal, 577

C

- cambios hemodinámicos en sepsis grave y choque séptico, 67
 - antecedentes, 67
 - importancia del monitoreo, 68
- Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis, 333
 - historia de las guías, 333
 - puntos clave, 345
 - sistema de graduación, 353
- cardiopatía inducida, 71
- CAS, fisiopatología de la, 221
 - manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio, 225
- célula efectora inmune y no inmune, disfunción, 99
 - anafilotoxina C5a, 100
 - apoptosis acelerada linfocítica, 103

- citocina IL-17A, 102
- factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 β , 103
- f. inhibidor de la migración de macrófagos, 100
- HMGB1, 101
- neutrófilos, 99
- óxido nítrico, 103
- choque séptico, fisiopatología, 87
 - antecedentes, 87
 - disfunción inmunoinflamatoria, 91
 - estado actual, 87
 - manejo del, 580
- coagulación y tromboprofilaxis en sepsis, disfunción, 115
 - alteraciones de laboratorio, 128
 - datos clínicos, 127
 - estado protrombótico, 124
 - incidencia, 115
 - interrelación entre inflamación y coagulación, 123
 - marcador de CID, 129c
 - mecanismos antitrombóticos que regulan la coagulación, 117
 - nuevo modelo de la coagulación, 116
 - oportunidad, 143
 - patogenia de la disfunción orgánica múltiple, 126
 - pronóstico, 134
 - recomendaciones de tratamiento, 142
 - relación endotelio-inflamación-coagulación, 120
 - tratamiento, 130
 - manipulación secuencial de la hemostasia, 133
 - modulación de la inflamación, 131
 - sostén hematológico, 130
 - valoración tradicional de la hemostasia, 128
 - ¿cómo elegir el tratamiento antibiótico empírico?, 308
 - cultivos de vigilancia, 314
 - infección intraabdominal, 309
 - para neumonía, 312
- conceptos fisiopatológicos de la clasificación de IRA, 187
- contracción miocárdica, fisiología, 156
- ¿cuál es la presión arterial adecuada?, 277
- ¿cuál será la terapia inotrópica en el futuro?, 280

D

- definición de sepsis, 334, 335
 - choque séptico, 335
 - disfunción orgánica múltiple, 335

- sepsis grave, 335
- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 334
- disfunción hepatocelular asociada con sepsis, 219
 - antecedentes, 219
 - CAS, fisiopatología de la, 221
 - control del foco infeccioso, 229
 - epidemiología, 219
 - evaluación y diagnóstico diferencial, 227
 - nutrición, 230
 - terapia con glucocorticoides, 230
 - tratamiento, 228
 - específico, 230
- disfunción inmunoinflamatoria del choque séptico, 91
 - caspasas, 96
 - quinasas del 3-fosfatidilinositol, 97
 - factor nuclear kappa beta, 95
 - GTPasas Rho, 98
 - liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, 99
- disfunción miocárdica, etiopatogenia, 157
 - alteraciones a nivel de la macrocirculación, 163
 - a. en la microcirculación, 164
 - a. estructurales, 167
 - a. metabólicas, 164
 - apoptosis (muerte celular programada), 167
 - autonómica, 164
 - citocinas, 160
 - de la contractilidad, 165
 - desequilibrio oxidativo, 163
 - mitocondrial, 166
 - endotelinas, 160
 - fisiopatología, 168
 - ventrículo derecho, 169
 - v. izquierdo, 168
 - hibernación miocárdica, 167
 - inflamación, 158
 - isquemia miocárdica, 158
 - lisozima C, 161
 - moléculas de adhesión, 161
 - óxido nítrico, 161
 - prostanoides, 160
- disregulación de la cascada plasmática, 104
 - complementopatía, 104
 - coagulopatía, 105

vinculación entre sistema del complemento y coagulación, 106
duración del tratamiento antibiótico, 318
infección intraabdominal, 321
neumonía asociada con la ventilación mecánica, 318
n. comunitaria grave, 320

E

edad pediátrica, sepsis en la, 537
cómo abordar el problema, 540
farmacoterapia, 547
inotrópicos, 547
adrenalina, 548
dobutamina, 547
dopamina, 547
esteroides, 549
inhibidores de la fosfodiesterasa, 549
milrinona, 549
norepinefrina, 549
objetivos, 537
tratamiento guiado por metas, 550
eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, 451
-tiroides, 449
suprarrenal, 446, 456
insuficiencia suprarrenal permanente, 448
i. suprarrenal relativa, 447
encefalopatía asociada, 201
desarrollo de los modelos de inflamación sistémica, 210
encefalopatía séptica, 205
estudios experimentales en humanos, 214
inflamación, 201
endotelio vascular, 70
epidemiología de la sepsis, 5
complicaciones y costos, 18
estados comórbidos y agentes infecciosos, 15
tendencias en incidencia y mortalidad, 12
esteroides en sepsis y choque séptico, tratamiento con, 289
evaluación ultrasonográfica, 467
integral, 475
¿existen otros inotrópicos para el choque séptico?, 278

F

fármacos utilizados para la tromboprofilaxis, 136
combinación de métodos farmacológicos y mecánicos, 142

- heparina no fraccionada, 136
- heparinas de bajo peso molecular, 138
- métodos mecánicos, 141
- fisiología normal suprarrenal, 285
- fisiopatología de la sepsis, 421
 - grave, 88
 - guía rápida para el manejo, 436
 - por gramnegativos, 422
 - detección de pacientes de alto riesgo de choque séptico, 422f
 - por grampositivos, 424
 - vías para el desarrollo de disfunción orgánica múltiple, 428f
- flujo renal mediante el índice resistivo renal, evaluación, 474
- función cardíaca, monitoreo, 170
 - biomarcadores, 171
 - catéter de Swan-Ganz, 172
 - ecocardiografía, 170
 - electrocardiograma, 174
 - sistema PICCO, 173
- funciones básicas del cortisol, 284
 - sistema cardiovascular, 284

601

H

- ¿hay indicaciones para la administración de vasopresina?, 277
- hemostasia por métodos viscoelásticos, valoración de la, 130
 - valoración tradicional, 128
- hipercortisolismo y uso de esteroides en sepsis y choque séptico, 283
 - fisiología normal suprarrenal, 285
 - fisiopatología de la insuficiencia suprarrenal, 286
 - funciones básicas del cortisol, 284
 - insuficiencia suprarrenal, 287
 - tratamiento con esteroides, 289
- hiperglucemia, efectos deletéreos secundarios a, 364
 - control estricto de la glucosa, 368
 - efectos de la insulina, 367
 - variabilidad glucémica, 367
- hipertensión arterial pulmonar relacionada con sepsis, 235
 - anatomía de la vasculatura pulmonar, 236
 - definición, 235
 - diagnóstico de HTAPRS, 242
 - tratamiento, 245
 - alternativas experimentales, 246
 - óxido nítrico, 246
- HTAPRS, diagnóstico de, 242

- catéter arterial, 244
- c. de flotación pulmonar, 244
- ecocardiograma, 242
- electrocardiograma, 244
- gasometría arterial y pruebas de función pulmonar, 243
- radiografía de tórax, 244

I

- impacto de la sepsis-sepsis severa, 538
- incidencia y mortalidad a nivel mundial, 7
 - América Latina, 11
 - Australia y Nueva Zelanda, 11
 - China, 12
 - Estados Unidos, 9
 - Europa, 10
 - México, 12
- infección nosocomial, prevención, 581
 - catéteres intravasculares, 582
 - cuidados de la piel, 582
 - lavado de manos, 581
 - nutrición, 581
- insuficiencia renal aguda en el síndrome de DOM, 185
 - antecedentes, 185
 - definición, 186
- insuficiencia suprarrenal, choque séptico, 287
 - fisiopatología, 286
- interrelación entre inflamación y coagulación, 123
- insuficiencia renal aguda (IRA), diagnóstico y tratamiento, 192, 195
 - de Akin, 193c
 - de CINETICA, 193c
 - de RIFLE, 193c

L

- líquidos en el paciente con sepsis, 263
 - fisiopatología, 264
 - terapia inicial, 265
 - t. inotrópica, 273
- líquidos endovenosos para reanimación, 546
 - coloides, 546
 - cristaloides, 546
 - reanimación agresiva, 546

M

- manejo anestésico en pacientes con sepsis, 393
 - analgesia posoperatoria, 411
 - anestesia general, 397
 - a. regional, 409
 - anestésicos locales, 410, 412
 - fármacos anestésicos, 398
 - inductores, 398
 - líquidos transoperatorios, 411
 - monitoreo, 396
 - técnica anestésica, 396
 - valoración preoperatoria, 393
 - ventilación, 409
 - alfa 2 agonistas, 405
 - bloqueadores neuromusculares, 406
 - halogenados, 405
- manejo quirúrgico y control del disparador de sepsis, 375
 - antibióticos recomendados en infección
 - intraabdominal, 385
 - criterios diagnósticos, 381
 - definiciones, 375
 - disparadores de sepsis severa, 376c
 - etiología, 376
 - exámenes de gabinete 383
 - fisiopatología, 378
 - manifestaciones clínicas y diagnóstico, 380
 - microbiología de la peritonitis, 377c
 - patologías, 380
 - tratamiento, 384
 - quirúrgico, 385
- marcadores en sepsis, 515
 - acidosis láctica, 529
 - activación de la coagulación, 524
 - dímero D, 525
 - proteína C, 524
 - biomarcadores de uso probable, 517c, 518c
 - definiciones, 515
 - de origen endotelial, 522
 - dimetilarginina asimétrica, 523
 - endocan, 523
 - endotelina-1, 523
 - moléculas de adhesión, 523
 - óxido nítrico, 522

- hormonales, 525
 - péptido natriurético, auricular y cerebral, 525, 526
- interleucinas, 519
- moléculas que participan en el sistema inmune, 526
 - FIMM, 528
 - grupo 1 de alta morbilidad, 528
 - marcadores del complemento, 526
 - moléculas HLA-DR, 528
 - RSsECM-1, 527
- procalcitonina, 517
- rendimiento diagnóstico de algunos marcadores, 531c
- troponinas, 529
- mecanismos antitrombóticos que regulan la coagulación, 117
 - antitrombina, 117
 - fibrinólisis, 120
 - inhibidor plasmático de la vía del factor tisular, 117
 - proteína C, 118
- medidas dinámicas ultrasonográficas para evaluar
 - la respuesta a volumen, 471
 - variación respiratoria de la velocidad del flujo aórtico, 473
 - v. respiratoria en los diámetros de las venas cavas, 471
- metabolismo de la glucosa y sepsis, 451
 - hipoglucemia, 451
 - hipoglucemia e hiperglucemia, 453
 - variabilidad glucémica, 454
- métodos ultrasonográficos para evaluar el volumen intravascular, 469
- microcirculación, 51, 57
 - evaluación, 56
 - extrapolación de las técnicas de evaluación
 - para el flujo sanguíneo, 56
 - manejo, 57
 - óxido nítrico y, 55
 - retos para evaluar en el paciente en estado crítico, 59
 - y alteraciones endoteliales, 52
- miocárdica, disfunción, 153
 - definición y concepto, 154
 - epidemiología, 155
 - etiopatogenia, 157
 - evolución, 176
 - fisiología de la contracción miocárdica, 156
 - monitoreo de la función cardiaca, 170
 - pronóstico, 176
 - tratamiento, 174

- azul de metileno, 175
- cardioprotector, 175
- dobutamina, 174
- levosimendán, 174
- otros, 176
- modelo de la coagulación, 116
 - fase de amplificación, 116
 - f. de propagación, 117
 - f. inicial, 116
- monitoreo hemodinámico en sepsis grave y choque séptico, 72, 74
 - dimensiones ventriculares al final de la diástole, 77
 - pruebas dinámicas, 77
 - p. estáticas, 75

N

- neuroendocrina, disfunción, 441
 - consideraciones terapéuticas, 456
 - control glucémico, 458
 - eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 456
 - insuficiencia suprarrenal relativa, 457
 - hormona del crecimiento, 445, 456
 - prolactina, 446
 - respuesta inflamatoria, 442
 - r. neuroendocrinas y metabólicas, 443
 - sistema neuroendocrino, 442
 - vasopresina, 444, 456

605

O

- Obstetricia, 419
 - definición, 420
 - epidemiología, 420
 - etiología, 420
 - factores de riesgo, 429
 - infecciones adquiridas en la UCI, 430
 - i. no relacionadas con el embarazo, 430
 - i. relacionadas con el embarazo, 429
 - fisiopatología, 421
 - microorganismos probables asociados, 421c
 - tratamiento, 430
 - control del foco infeccioso, 433
 - control glucémico, 434
 - esteroides, 435
 - líquidos, 431

- otras estrategias terapéuticas, 436
- parto, 436
- proteína C activada recombinante, 435
- temprano dirigido por metas, 430
- ventilación mecánica, 434

P

- panorama de la sepsis a nivel mundial, 537
- papel de los marcadores de infección en diagnóstico y tratamiento, 322
- patogenia de la disfunción orgánica múltiple, 126
 - evolución temporal de las alteraciones de la hemostasia, 127
- plaquetas, 127
- patrones hemodinámicos, 69
- protocolos ultrasonográficos, 477
 - BLUE, 479
 - FALLS, 482
 - FAST, 482
 - RUSH, 477
 - bomba, 477, 478f
 - tanque, 478
 - tuberías, 478

606

Q

- ¿qué nivel de gasto cardiaco se requiere
 - como objetivo terapéutico?, 277

R

- reanimación del choque séptico de acuerdo con objetivos, 253
 - impacto económico, 259
 - i. en la mortalidad, 256
- reanimación inicial y aspectos referentes
 - a la infección, 335
 - administración de productos hemáticos, 340
 - control de la glucemia, 342
 - c. del foco infeccioso, 336
 - corticoesteroides, 340
 - diagnóstico, 336
 - evaluación, 336
 - fluidoterapia, 338
 - inmunoglobulinas, 341
 - nutrición, 344
 - objetivos de los cuidados, 345
 - prevención de infecciones, 338

- profilaxis de trombosis venosa profunda, 343
- p. de úlcera de estrés, 344
- SDRA inducido por la sepsis, 341
- sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular, 342
- selenio, 341
- terapia antimicrobiana, 336
- t. con bicarbonato, 343
- t. de reemplazo renal, 343
- tratamiento inotrópico, 339
- uso rhAPC, 341
- vasopresores, 339
- relación endotelio-inflamación-coagulación, 120-122
- resistencia a la insulina y control de la glucosa, 355
 - aspectos fisiopatológicos, 356
 - definición, 355
- respuesta metabólica en el paciente crítico, 295

607

S

- sepsis - síndrome séptico, 25
 - aspectos generales, 1
 - biomarcadores, 41
 - citocinas proinflamatorias, 39c
 - concepto de saturación venosa de oxígeno, 43
 - concepto PIRO, 29
 - criterios diagnósticos, 37c
 - definiciones, 29, 31c
 - diagnóstico, 40
 - disfunción celular, 36
 - enfoque terapéutico, 42
 - epidemiología, 27
 - factor nuclear kappa beta, 35
 - factores de evasión del sistema inmune, 35
 - f. de virulencia asociados con el patógeno, 35
 - fisiopatología, 30
 - inicio de antibioticoterapia, 45
 - medición del lactato sérico, 45
 - objetivos en el manejo, 43
 - reseña histórica, 25
 - rol del patógeno, 32
 - síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial, 36

- y coagulación, 38
- y microcirculación, 38
- sepsis neonatal: abordaje clínico, 573
 - conceptos generales, 553
 - complicaciones, 557
 - cuadro clínico, 557
 - definiciones, 553
 - diagnóstico, 558, 577
 - biometría hemática, 577
 - hemocultivos, 579
 - inmunoglobulina M, 578
 - interleucina 6, 578
 - procalcitonina, 578
 - proteína C reactiva, 577
 - punción lumbar, 579
 - reacción en cadena de la polimerasa, 579
 - urocultivo, 579
 - epidemiología, 553
 - etiología, 554, 575
 - factores de riesgo, 554
 - neonatales, 554
 - perinatales, 554
 - fisiopatología, 556
 - introducción, 573
 - manejo, 580
 - manifestaciones clínicas, 576
 - prevención de la infección nosocomial, 567, 581
 - tratamiento, 559, 580
 - adyuvantes, 566
 - del choque, 562
 - estabilización inmediata del paciente, 560
 - factor estimulante de colonias de granulocitos, 566
 - inmunoglobulina G parenteral, 566
 - tratamiento específico para las bacterias
 - u hongos, 560
 - vancomicina, 561
- síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, 489
 - beta-agonistas, 510
 - biomarcadores plasmáticos, 491c
 - características histopatológicas, 495c

combinación de PEEP y volumen corriente bajo Vt, 503
condiciones asociadas como causa de, 490c
criterios de Berlín, 492c
diagnóstico, 491
dieta, 501
epidemiología, 489
esteroides en, 506
etiología y factores de riesgo, 489
fisiopatología, 496
genes ligados a susceptibilidad en, 497f
óxido nítrico, 508
oxigenación con membrana extracorpórea, 510
posición en decúbito prono, 505
primario y secundario, 495c
prostaglandinas, 509
relajantes neuromusculares, 510
surfactante, 509
técnicas de reclutamiento y protección pulmonar, 502
tratamiento, 500
 hídrico de los pacientes con, 501
ventilación de alta frecuencia oscilatoria, 507
v. mecánica y PEEP, 503

609

T

terapia inicial en sepsis grave, 265
 reanimación con líquidos, 265
 inotrópica, 273
 nutricional, 295
 cálculo de requerimientos, 297
 complicaciones, 300
 micronutrientes e inmunonutrición, 299
 objetivos, 296
 respuesta metabólica en el paciente crítico, 295
 valoración en el paciente séptico, 296
 vía de administración, 298
trastornos electrolíticos en pacientes críticos, 455
tratamiento antibiótico, 303
 combinado, 315
 desescalada terapéutica, 323
 duración, 318

- empírico para infección intraabdominal, 309
- e. para neumonía, 312
- e., cultivos de vigilancia, 314
- precoz y adecuado, 305
- tromboprolifaxis, 134
 - riesgo de sangrado, 135

U

- ultrasonográfica, evaluación, en sepsis, 467
 - medidas dinámicas para evaluar la respuesta a volumen, 471
 - métodos para evaluar el volumen intravascular, 469
 - protocolos, 477
- un problema emergente, sepsis, de salud pública, 585
 - epidemiología, 586
 - estrategias internacionales, 590
 - e. nacionales, 592
 - factores de riesgo, 588
 - impacto económico, 589
 - i. social, 589
 - objetivos, 591
 - propuestas, 594

610

V

- valoración nutricional en el paciente séptico, 296
 - cálculo de requerimientos, 297
- variación respiratoria, de la velocidad del flujo aórtico, 473
 - en los diámetros de las venas cavas, 471
- vía de administración de la terapia nutricional, 298
 - micronutrientes e inmunonutrición, 299

Esta edición consta de 1000 ejemplares y terminó de imprimirse en abril de 2015 en Surtidora Gráfica, Calle Oriente 233 No. 297, Col. Agrícola Oriental, México, D. F. Hecho en México.

La Academia Nacional de Medicina se congratula de festejar su sesquicentenario publicando, con el apoyo de CONACYT, una colección de libros de contenidos variados sobre temas trascendentes analizados desde diferentes perspectivas, que seguramente será lectura muy interesante para la comunidad médica no sólo de México sino también de otras latitudes en esta era global.

En los temas se entrelazan vivencias, pensamientos, ideas, inquietudes, sentimientos, todos escritos con erudición y amplio sentido humano y humanístico que se convierten en una aportación cultural y científica que exhibe la riqueza de experiencias de sus autores, quienes viven (o vivieron) en entornos fascinantes, enfrentando realidades y avances científicos y tecnológicos que los obligaron a desmitificar el halo con que habían sido cubiertos en el pasado para afrontar con objetividad los retos del nuevo milenio.

Con esta docta amalgama temática, la Academia Nacional de Medicina, fundada en 1864, honra la memoria de sus fundadores, notables pioneros del surgimiento de la medicina mexicana moderna.



150Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

