

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE EL SHOCK SEPTICO

Dr. FERNANDO SIERRA A. *
Dr. VICTOR GIL A. *

Los pacientes que padecen de shock secundario a sepsis son comunes en la práctica de una amplia variedad de especialidades tales como cirugía, medicina interna, obstetricia y pediatría. De esta manera los patrones fisiopatológicos de esta forma de shock deben ser familiares a todos los médicos. Aunque la incidencia precisa de sepsis y shock séptico es difícil de evaluar, se estima que en los Estados Unidos hay una incidencia de bacteremia con gérmenes gram negativos de 70.000 a 300.000 casos anuales, con una mortalidad del 40 al 90 por ciento lo que corresponde entre 20.000 a 60.000 muertes anuales.

1. Factores que aumentan la incidencia del Shock Séptico.

- 1.1 Quimioterapia oncológica prolongada.
- 1.2 Inmunosupresores
- 1.3 Coticosteroides.
- 1.4 Transplantes renales.
- 1.5 Enfermedades inflamatorias crónicas.
- 1.6 Desnutrición.

- 1.7 Mayor sobrevida de los pacientes con diabetes mellitus y cáncer.
- 1.8 Cateterismo.
- 1.9 Prótesis.
- 1.10 Trauma.
- 1.11 Quemaduras.
- 1.12 Aborto.

2. Focos Infecciosos Primarios en Shock Séptico.

Para que se presente el síndrome de shock séptico es necesaria la presencia de un foco infeccioso en cualquier sitio del organismo; no obstante estudios y observaciones sucesivas han mostrado una frecuencia en la localización de estos focos primarios como sigue:

- 2.1 Aparato genitourinario.
- 2.2 Via biliar.
- 2.3 Aparato gastrointestinal.
- 2.4 Piel y pulmón (principalmente en pacientes leucémicos y quemados).

La infección per-se no es la responsable de los procesos fisiopatológicos del shock séptico, sino ciertas partículas moleculares de los diferentes microorganismos, que al entrar en la circulación desencadenan una serie de

* Residentes I de Medicina Interna Universidad Nacional.

reacciones bioquímicas que conducen al estado de shock séptico. El paciente debe cumplir ciertas condiciones tales como:

- a. Mal estado nutricional.
- b. Alteraciones del sistema inmunológico.
- c. Estados patológicos previos a la infección.
- d. Susceptibilidad a la invasión por cada uno de los gérmenes.

- e. Alteraciones en la respuesta ante la calidad y cantidad de las partículas moleculares inductoras de shock.

Al revisar la casuística sobre shock séptico se observa que los gérmenes gram (-) son los que con mayor frecuencia producen el foco infeccioso primario; en segundo lugar los gérmenes gram () y subsecuentemente los hongos y los gérmenes anaerobios. (Cuadro 1)

Cuadro 1

GERMEN CAUSANTE DEL FOCO INFECCIOSO PRIMARIO	PARTICULA MOLECULAR DEL GERMEN CAUSANTE DEL SHOCK SEPTICO
Gram (-) _____	Endotoxina oligopolisacarido
Gram () _____	Acido teicoico
Hongos _____	Mannan

La porción lipídica A del lipopolisacárido o endotoxina es la responsable de los procesos fisiopatológicos en el shock séptico causado por gérmenes gram positivos; si recordamos que estos gérmenes son los que con mayor frecuencia producen el foco infeccioso primario en este síndrome, en lo sucesivo nos referiremos al lípido A como causante de los eventos fisiopatológicos en el síndrome de shock séptico (figura 1).

Es importante entender estos eventos desencadenados por el lípido A para comprender el cuadro clínico que desarrolla el paciente en sus diferentes estados evolutivos y así abordarlo con un correcto y oportuno tratamiento. El lípido A es un activador de varios sistemas humorales creando la descompensación hemodinámica; estos

sistemas son: factores de la coagulación, activación del complemento, liberación de tromboxanos, prostaciclina y otras.

3. Mecanismos Fisiopatológicos Inducidos por el Lípido A.

3.1 Causa daño endotelial

3.1.1 El lípido A induce despulimiento o erosión en los endotelios capilares exponiendo sus fibras colágenas las cuales interactúan con el factor XII de Hageman activándolo; este a su vez es un gran acelerador de complejos enzimáticos que activarán: (figura 2)

- a. La vía intrínseca de la coagulación.
- b. El sistema clásico del complemento.

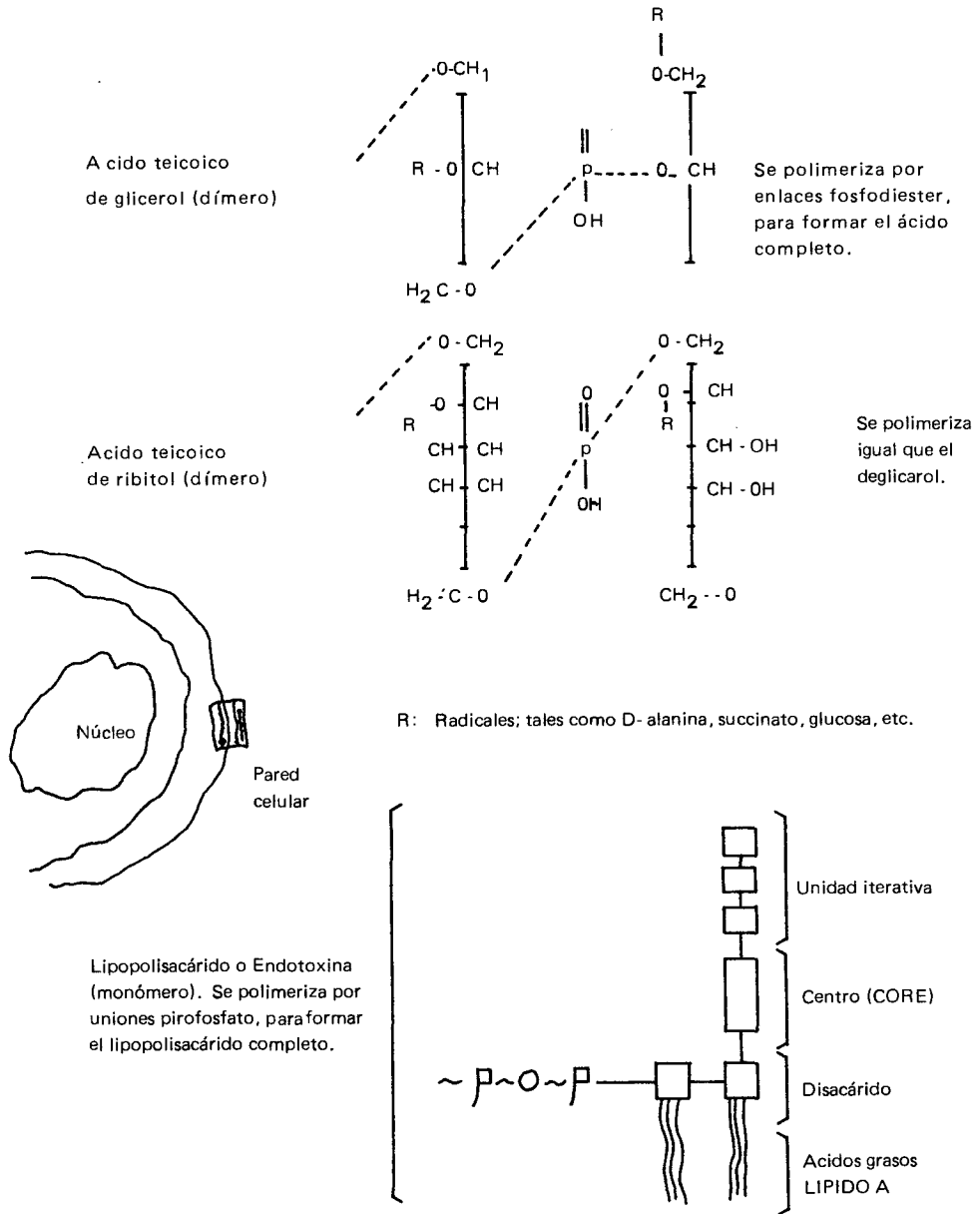
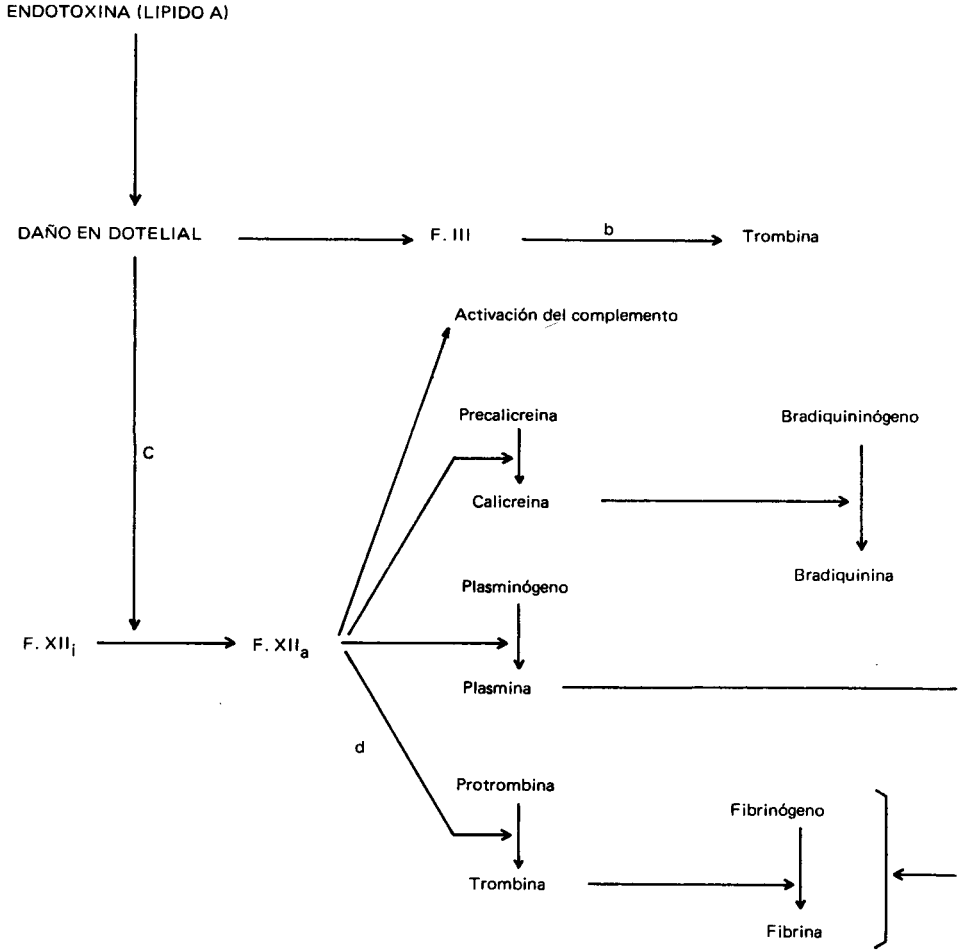


Figura No.1 Acido teicoico de gram (+), y lipopolisacárido de gram (-) en la pared celular. Microbiología Médica. E. Jawetz).



- a: Ruptura vas cular
- b: Vía extrínseca de la coagulación
- c: Despulimiento endotelial
- d: Vía intrínseca de la coagulación
- e: Fibrinolisis

Figura 2: Efectos del lípido A sobre endotelios (modificado de Septic shock - B. Mizock M.D. Arch Intern Med - Vol. 144, March 84)

- c. El sistema de las kininas.
- d. El sistema fibronolítico.

3.1.2 Produce pérdida de la solución de continuidad en los endotelios capilares lo que permite el ingreso a la sangre del factor III de la coagulación o, tromboplastina tisular, activando este la vía extrínseca de la coagulación (figura 2)

3.2 Formación de fibrina

Al activar las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación se genera trombina la cual activa el fibrinógeno formando fibrina. (figura 3)

3.3 Activación del complemento

3.3.1 Al activar el factor XII de Hageman este activa el sistema clásico del complemento como se enumeró anteriormente.

3.3.2 Activa el sistema del properdín de la vía alterna del complemento.

La activación del complemento tiene varias consecuencias fisiopatológicas:

- A. Liberación de fracciones C y C que inducen:
 - a. Agregación de macrófagos y de plaquetas
 - b. Liberación de histamina
 - c. Aumento de la permeabilidad vascular
- B. Lisis celular que no solo se limita a los gérmenes, sino dependiendo del grado de activación cualitativa y cuantitativa, puede comprometer en asociación con los otros factores humorales que hemos estado enumerando otras células tales como plaque-

tas, leucocitos y células endoteliales. (figura 4 y 5).

3.4 Actua sobre plaquetas, Macrófagos y Células Endoteliales

3.4.1 Induce la agregación de plaquetas y macrófagos a través de varios mecanismos:

- a. Activando el complemento y generando así la formación de fracciones C_{3a} y C_{5a} que tienen actividad agregante.
- b. Interactuando directamente con estas células.
- c. Causando daño endotelial y este a su vez favorece la agregación al exponer sus fibras colágenas.

3.4.2 Induce la formación y liberación de sustancias elaboradas en células como :

- a. Plaquetas: Estas tienen tromboxanos (son potentes agregantes plaquetarios); leucotrienos; gránulos densos con ADP, serotonina y calcio; gránulos alfa con catecolaminas, fibrinógeno, enzimas lisosómicas, factor IV plaquetario y VIII de Von Willebrand. (figura 5).
- b. Macrófagos: éstos tienen LEM (mediador leucocitario endógeno); EP (pirógenos endógenos); LAF (factor activador de los leucocitos) (figura 6).
- c. Endoteliales: estas tienen prostaglandinas y prostaciclina (son potentes antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores) (figura 7).

3.5 Formación de Microtrombos

El lípido A induce a formación de microtrombos a través de varios mecanismos:

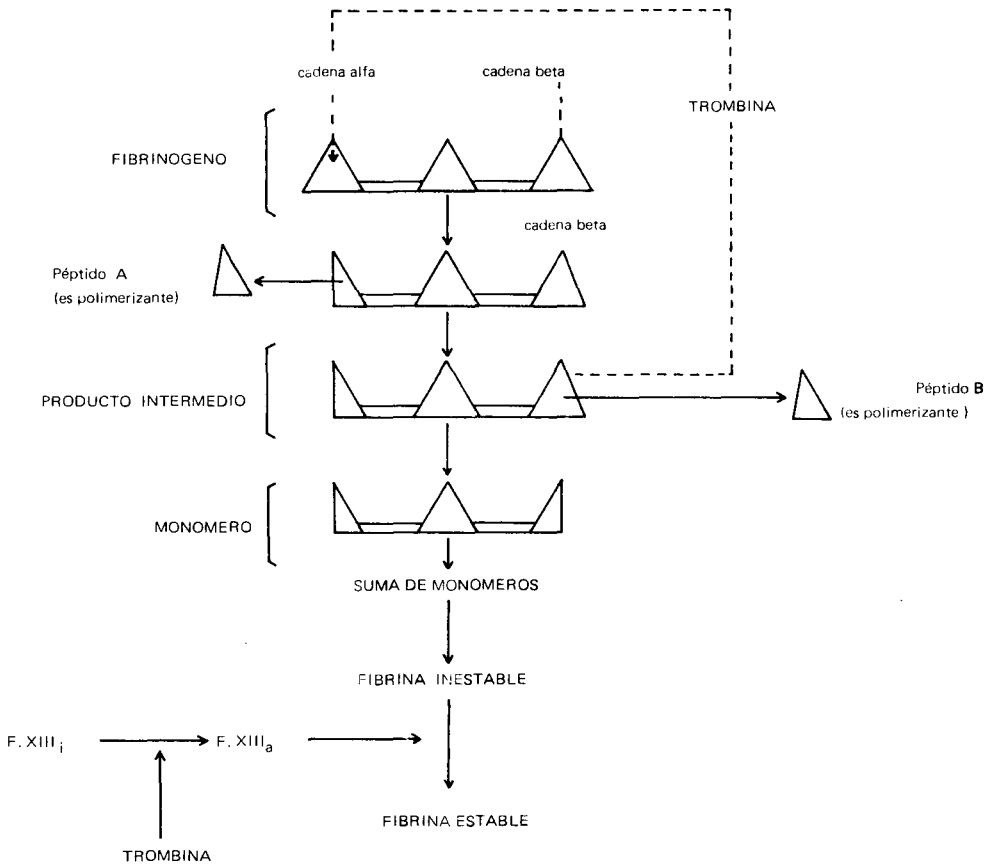


Figura 3. Formación de Fibrina (Modificado de Principios básicos de la coagulación. A. Echavarría R. M. D.)

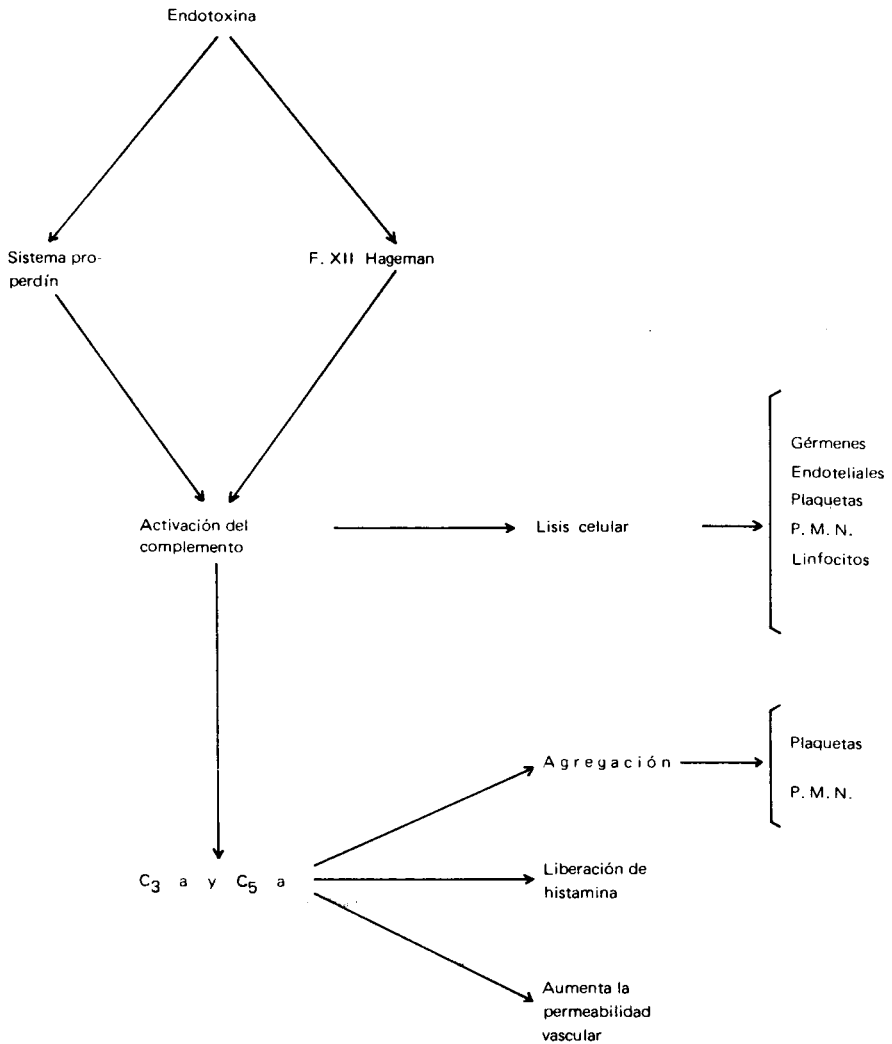


Figura No.4 Activación del Complemento (Inmunología - William Rojas M.; Microbiología Médica - E. Jawetz; Septic shock Mizock Arch Intern Med. Vol. 144, March 84).

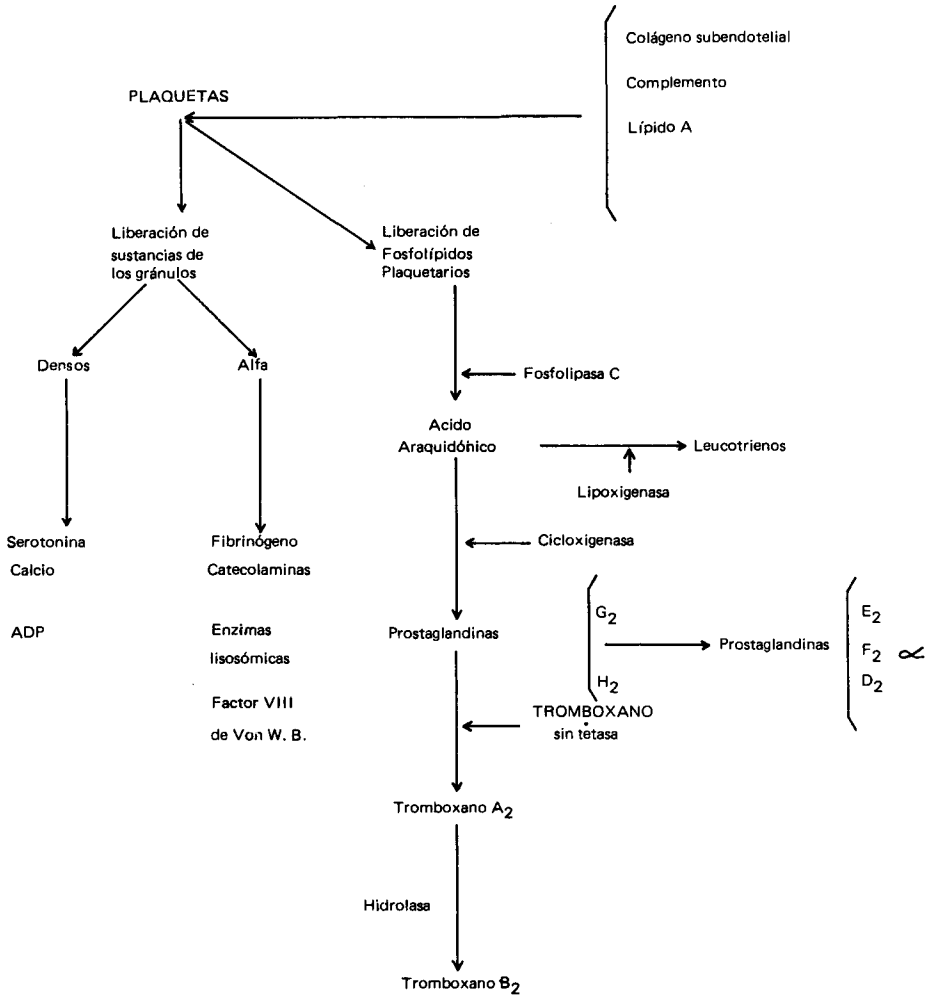
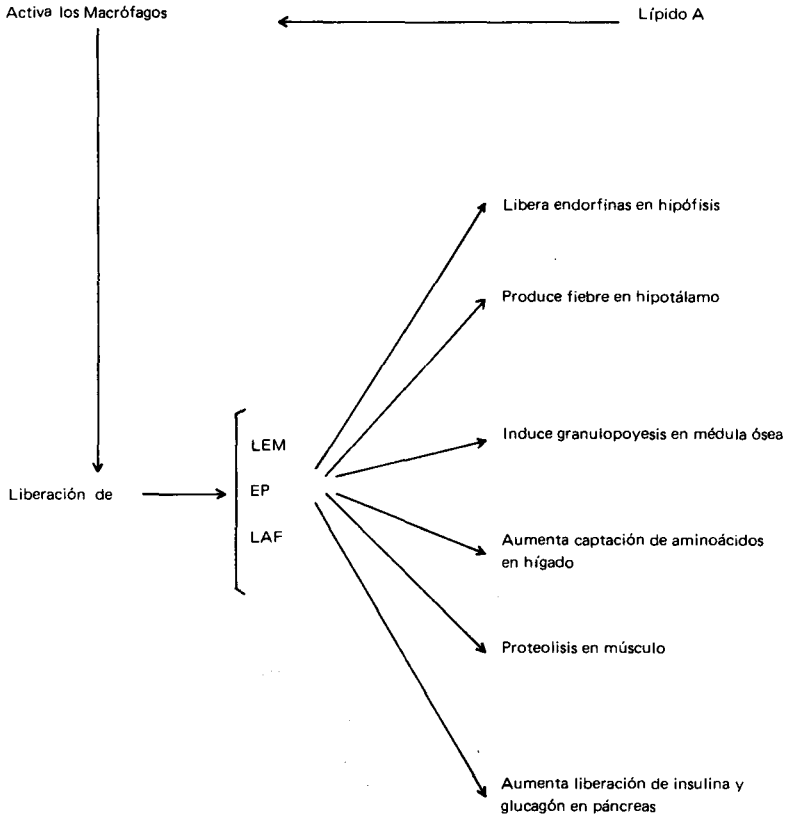


Figura No.5 Liberación plaquetaria y formación de prostaglandinas (Medicina interna, Harrison, J. Bio. chem-Billah M.M. 255: 10227 - 31/80; J. Clin. Invest. Smith J. B., 53: 1468 - 72-74).



LEM: Mediador leucocitario endógeno
EP: Pirógeno endógeno
LAF: Activador de los linfocitos

Figura No.6. Liberación de mediadores de los macrófagos (Septic shock - Mizock Arch Intern Med - Vol. 144, March 84)

3.5.1 Activación de la coagulación la cual genera fibrina.

3.5.2 Activación del complemento que induce agregación plaquetaria.

3.5.3 Daño endotelial que induce agregación plaquetaria.

3.5.4 Producción de trombozanos A y B que son agregantes plaquetarios.

3.5.5 Liberación de sustancias vaso-activas que coadyudan en la formación del trombo. (figura 8).

La formación de microtrombos con fibrina en los lechos vasculares, al perpetuarse forman lo que se conoce como síndrome de coagulación intravascular diseminada; estos van a inducir la activación del sistema fibrinolítico tratando de detener éste la formación de fibrina y procurando quitar la obstrucción de los vasos bloqueados por estos trombos.

Dependiendo del equilibrio entre formación de trombos de fibrina y el sistema fibrinolítico se presentará un cuadro obstructivo vascular o uno hemorrágico en cualquier parte del organismo. (figura 8 y 9).

3.6 Actividad la Fibrinólisis

Al activar el factor XII de Hageman este a su vez activa el plasminógeno a plasmina la cual es responsable de la fibrinólisis. (figura 9)

4. Trastornos Hemodinámicos Secundarios a Sepsis.

Como se enumeró anteriormente en los trastornos fisiopatológicos inducidos por el lípido A, en el shock séptico hay liberación y activación de sustancias humorales que explican la serie de eventos hemodinámicos que se presenta. Podemos resumir estos eventos ini-

Podemos resumir estos eventos iniciando con el foco infeccioso que evoluciona a un estado de preshock que posteriormente se manifiesta como el shock clínico evidente, llegándose a producir la falla orgánica multisistémica.

El foco infeccioso genera sepsis y esta induce la liberación y activación de sustancias tales como histamina, complemento, kininas, prostaglandinas que producen inicialmente relajación del esfínter precapilar lo que hace que se presente remanso sanguíneo en la microcirculación, con aumento de la presión hidrostática intraluminal y aumento de la permeabilidad capilar, generando así edema intersticial.

Se suma a este fenómeno vasodilatador la agregación plaquetaria y leucocitaria inducida por la activación de complemento y tromboxanos; por el daño endotelial vascular inducidos estos por el lípido A en forma directa o indirecta según se mencionó anteriormente. La suma de estos eventos y en asociación de otros como activación de los factores de coagulación (sea por la vía intrínseca o extrínseca) generan la formación de fibrina, van a producir la formación de trombos en la microcirculación empeorando la ya disminuida perfusión tisular. Este compromiso microvascular evoluciona hacia el daño endotelial al perpetuarse los fenómenos anteriores, trayendo como consecuencia varios procesos:

a. Aumento del Shunt AV al producirse estasis venoso con aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial, obstrucción microcapilar por lo que los shunt fisiológicos se abren para así derivar el flujo sanguíneo obstruido.

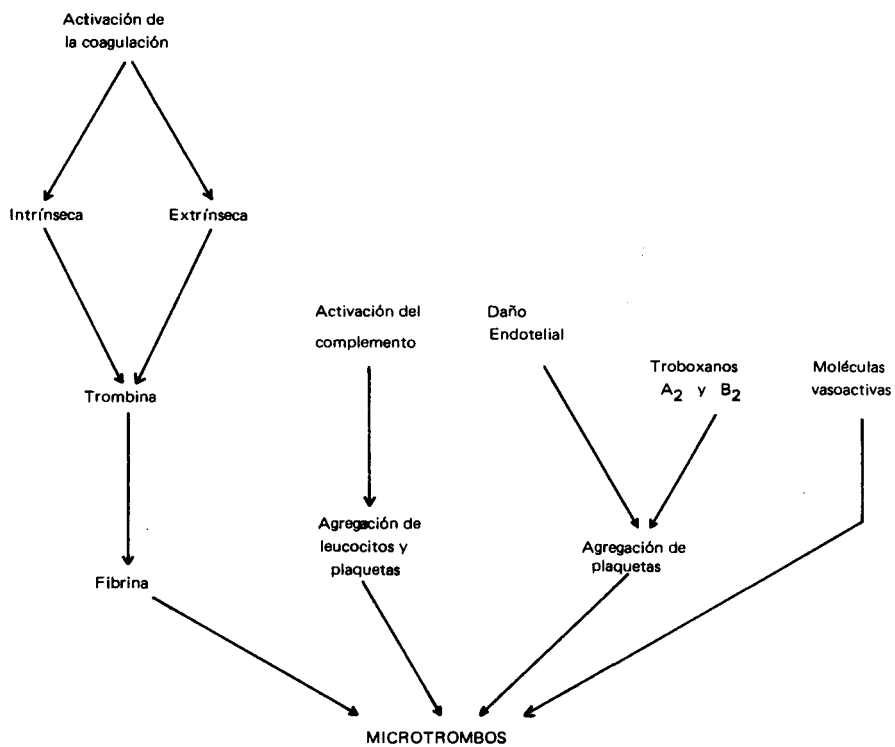


Figura No. 8. Formación de microtrombos

b. Disminuyen la resistencia vascular periférica.

c. Producen insuficiencia del flujo en la microcirculación por lo cual la perfusión sanguínea tisular es muy baja y va a generar metabolismo anaeróbico haciendo que se active la glucólisis que produce ácido láctico. Esta acidosis en asociación con los shunt AV disminuye aún más la resistencia vascular periférica la cual produce hipotensión refractaria.

La liberación de los factores humorales que hemos enumerado producen depresión miocárdica directamente y en forma indirecta al presentarse el daño en la microvasculatura como hemos mencionado pero a nivel cardíaco, lo que produce edema intersticial intracardiaco, mala perfusión celular y acidosis. El lecho esplácnico y al parecer principalmente el páncreas al ser sometidos a mala perfusión y oxigenación producen el factor depresor miocárdico que coadyuda a la disfunción del mismo en forma directa.

La suma de todos los eventos enumerados y la perpetuación de estos llevan a la indiscutible falla multiorgánica, siendo más tempranamente comprometidos el pulmón y el riñón pero posteriormente también se verán afectados todos los demás órganos en diferente grado llevando al paciente a la muerte. (figura 9 y 10)

5. Manejo del Paciente con Sepsis.

El tratamiento racional del paciente en shock séptico depende del adecuado monitoreo que se le haga. Para llevar un correcto control del estado clínico y

funcional del paciente; hay seis puntos que merecen atención:

5.1 El estado de la circulación pulmonar y el grado de la función del ventrículo izquierdo deben ser monitorizados con la inserción del cateter de Swan-Gans tratando de mantener la presión de cuña pulmonar en un valor entre 15 y 18 cm H₂O.

Como en nuestros hospitales este cateter es de difícil consecución, el uso de la medición de la PVC es otra medida que indirectamente nos provee un índice de la relación entre la función ventricular derecha y el volumen sanguíneo efectivo, y debe ser usada como guía para el remplazo de líquidos. Cuando la PVC excede a 12-14 cm de H₂O existe peligro potencial de sobrecarga circulatoria que puede precipitar el desarrollo de edema pulmonar. Es importante en la medición de la PVC estar seguro de que el cateter no tiene ninguna obstrucción en el flujo y que no está localizado en el ventrículo derecho.

5.2 La presión del pulso es una estimación clínica de muy fácil obtención y es un parámetro que nos da una aproximación del volumen de eyección del ventrículo izquierdo; se debe recordar que el valor normal es de 40 ± 10 mm Hg.

5.3 La vasoconstrucción cutánea da una clave de la resistencia periférica; la misma que aumenta el trabajo del ventrículo izquierdo pero no refleja el flujo sanguíneo en cerebro, intestinos o riñón.

5.4 El volumen urinario horario se usa como guía para el monitoreo del flujo sanguíneo esplácnico y de la

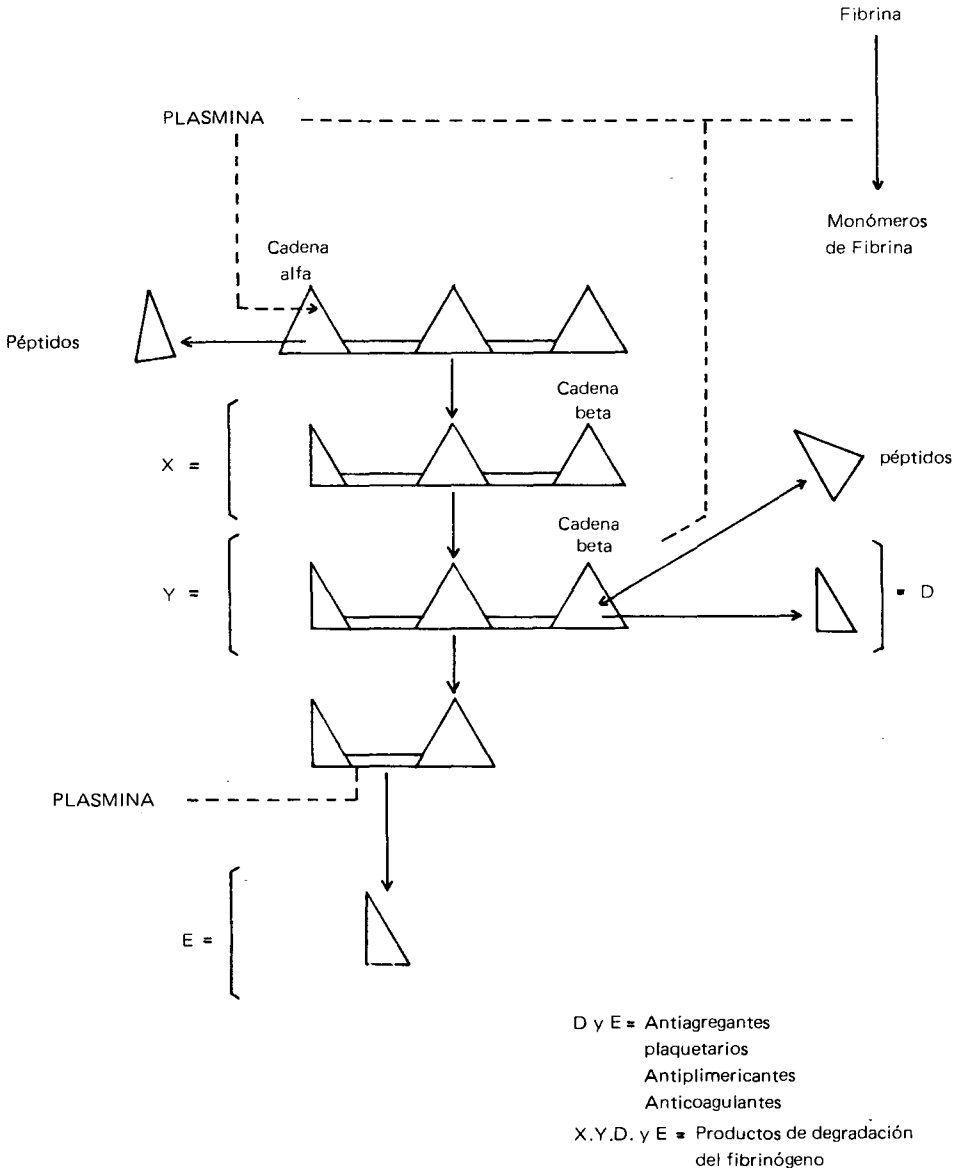


Figura No. 9 Fibrinólisis (Modificado de Principios básicos de coagulación, A. Echavarría R. M.D.)

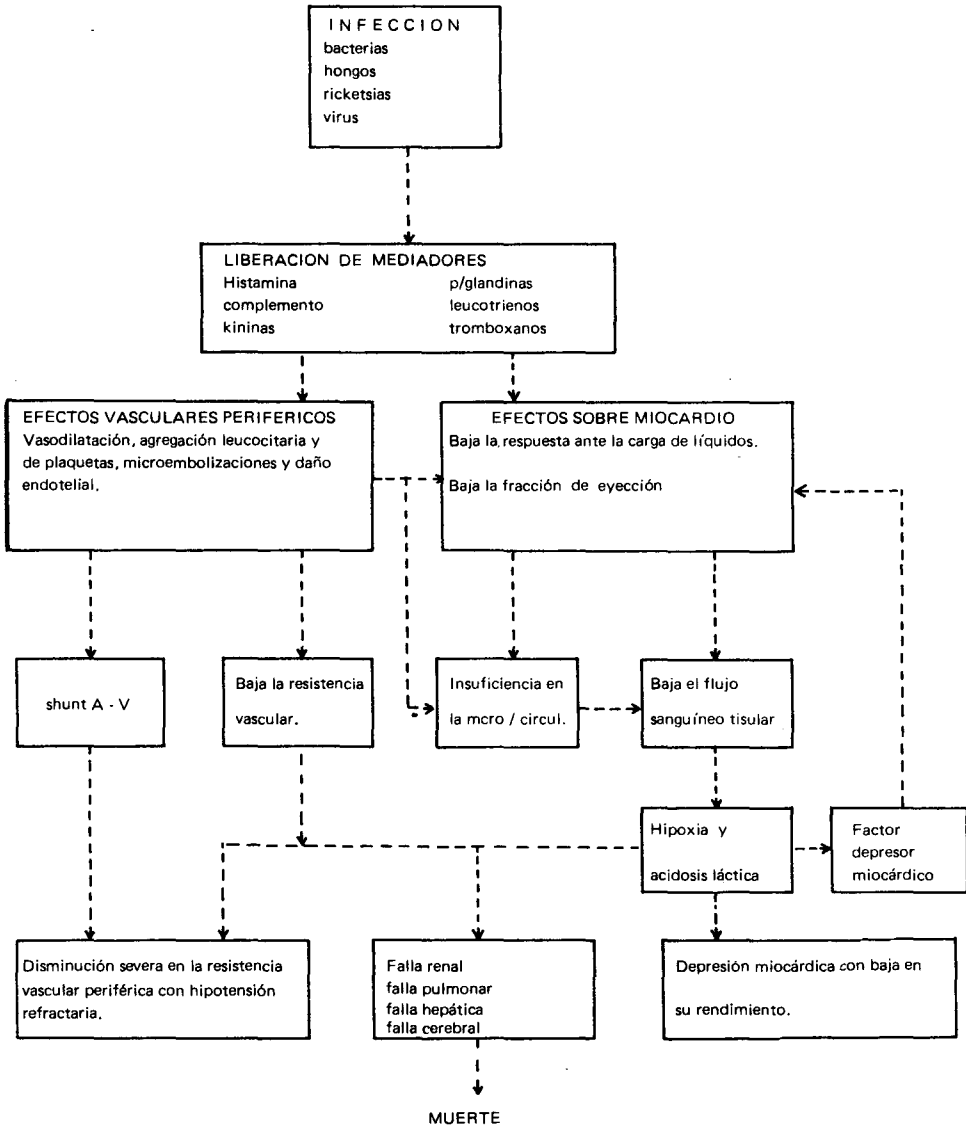


Fig. 10. Patogénesis del shock séptico en humanos (Septic shock Parker Parrillo, Jama. Dec 23/30, 1983 - Vol. 2^o No. 24)

perfusión visceral; usualmente la medición correcta de este parámetro requiere el uso de sonda vesical.

5.5 La presión arterial aunque es importante como tal no es un parámetro confiable de la perfusión tisular de estos pacientes; ya que pueden encontrarse pacientes con baja presión arterial pero que tienen buena perfusión en sus órganos principales; o tener presión arterial normal con pésima perfusión tisular.

5.6 En el manejo ideal se debe llevar control riguroso de parámetros bioquímicos y sanguíneos, de gases arteriales, PH, HCO_3 , lactato, electrolíticos en sangre y orina, BUN, creatinina, glicemia; tratando de restablecerlos a la normalidad lo más pronto posible para evitar las funestas consecuencias de su déficit.

6. Tratamiento

El abordaje terapéutico de un paciente con sepsis se debe hacer a partir de tres aspectos que son:

6.1 Sistémico

6.1.1 Estabilización Hemodinámica

uno de los grandes trastornos de los pacientes con sepsis es la gran alteración en los parámetros hemodinámicos los cuales pueden ser corregidos así:

a) Corrección Hipovolémica

El déficit total de líquidos en el paciente séptico es entre 6 y 12 litros. Se debe tener en cuenta el estado de hidratación de las mucosas, el valor de la presión venosa central y el gasto

urinario horario para su adecuada corrección.

Cual es el líquido más útil empleado para corregir el déficit hipovolémico en pacientes con sepsis?. Este es uno de los grandes interrogantes de alta controversia en el manejo de estos pacientes y que ha sido tema de intensa investigación en los últimos años.

El doctor Marie Kuhn (31) después de hacer una extensa revisión de los factores a favor y en contra del uso de cristaloides y plasma recomienda usar los cristaloides ya sea la solución salina o el lactato de Ringer, siempre y cuando se tenga una línea de presión venosa central adecuada. Sustenta su preferencia por la fácil adquisición, almacenamiento y pocos efectos colaterales inherentes a su uso. Además demuestra por estudios con albúmina marcada que el suministro de coloides aumenta los líquidos en el espacio intersticial y pueden empeorar la oxigenación celular.

En una reciente publicación el doctor Ottosson (23) demostró que cuando la solución de Ringer se combina con dexametasona y antibióticos, 80% viven más de 24 horas y el 20% sobreviven a largo plazo. Cuando los antibióticos se combinaron con soluciones coloidales y dexametasona todos vivieron más de 24 horas y el 90% vivieron más de 7 días. Se concluye la acción sinérgica de los coloides con los esteroides para prevenir la pérdida de los líquidos al espacio intersticial; hecho que no se observa en la terapia con cristaloides y dexametasona.

La única indicación de transfundir sangre total es cuando el cuadro

séptico se asocia con pérdida de sangre, tratando de mantener la hemoglobina en 10 gr/dl. y el hematocrito en 30.

Siempre se debe tener en cuenta las reacciones colaterales, a la transfusión sin olvidar que un solo glóbulo rojo posee 200 antígenos en su membrana. Las más usuales reacciones son:

a. Fiebre sin hemólisis: es la reacción transfusional más común. Se debe suspender la transfusión inmediatamente y colocar un antipirético, esperar un tiempo prudencial y luego reiniciarla, si se vuelve a presentar se descontinúa definitivamente.

b. Reacciones alérgicas: Tienen las mismas características clínicas de la urticaria aguda. Se debe suspender la transfusión, suministrar 50 miligramos de difenilhidramina IV; si la reacción es muy severa se debe tratar con esteroides y epinefrina. Reacciones anafilácticas ocurren en pacientes con déficit de inmunoglobulina A (0.1% de la población general tienen este déficit).

c. Reacciones hemolíticas:

Fase 1: La presentación de los síntomas es inmediata predominando la cefalea, angina, disnea y dolor lumbar agudo, siendo este último hecho casi patognomónico de esta entidad; su tratamiento ideal se hace con manitol.

Fase 2: Se puede presentar desde varias horas o días después de la transfusión; el paciente tiene hemoglobinemia, ictericia y puede desarrollar oliguria o anuria. Su manejo adecuado incluye un balance de

líquidos adecuados, de electrolitos y nutrientes.

Fase 3: Es la falla renal aguda que puede ser consecuencia de hemólisis, hemoglobinuria, hipotensión sostenida y acidosis. Se trata con diálisis.

d. Reacciones Postransfusionales tardías: Cuando la sangre es almacenada, el potasio sale de las células rojas. A los 10 días de almacenada la sangre el potasio sérico es de 15 meg/litro; después de estar almacenada por 21 días la concentración sérica de potasio es de 21 meg/litro.

e. otras: Entre las muchas reacciones adversas de las transfusiones se encuentran la insuficiencia cardiaca, hepatitis (5 a 10%), edema pulmonar no cardiogénico, contaminación bacteriana, embolismo aéreo, purpura post-transfusional etc.

Para evitar todas estas reacciones se han desarrollado varios sustitutos sanguíneos de los cuales los más empleados son:

a) Hemoglobina libre de estroma: Este sustituto tiene el problema de ser excesivamente afín al oxígeno y tener una vida media muy corta solo de dos a tres días.

b) Fluoro-Carbonados: Son moléculas transportadoras de gas las cuales usualmente contienen 10 átomos de carbono y muchos de fluoruro; no es tóxica, es económica, completamente inerte y esencialmente eliminada por los pulmones y la piel.

6.1.2 Soporte Respiratorio

El pulmón es uno de los órganos más sensibles en la sepsis, y el desarrollo

de síndrome de dificultad respiratoria es un problema potencial en este tipo de pacientes. Es esencial establecer una vía aérea permeable y suministrar oxígeno por cánula o máscara tratando de mantener una adecuada presión de oxígeno arterial. Si con estas medidas no se logra mantener esta se debe instalar soporte ventilatorio con un respirador.

6.1.3 Vasopresores

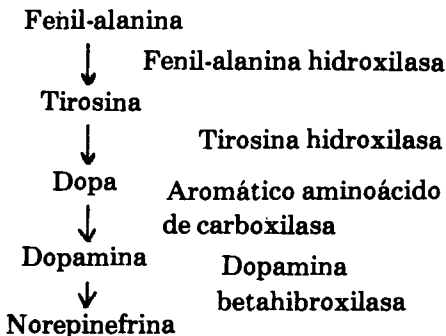
El shock séptico se acompaña de una sobre estimulación de los receptores alfa adrenérgicos y los vasopresores que actúan a través de estos receptores están contraindicados, ejemplo de ellos son la adrenalina, levarterenol y el metaraminol.

Los dos grupos de droga que tienen valor presor en la sepsis son los beta estimulantes como isoproterenol, dopamina y dobutamina y los bloqueadores alfa como son fentolamina y fenoxibenzamina.

Dopamina:

Es el inmediato precursor metabólico de la epinefrina y norepinefrina. Es neurotransmisor central y sirve como substrato para la monoaminoxidasa y de la catecol o metil transferasa.

Síntesis de dopaminas:



Media sus acciones cardiovasculares sobre los receptores beta (31), también tienen la capacidad de liberar norepinefrina de las terminaciones nerviosas.

Tiene receptores dopaminérgicos específicos a nivel renal por los cuales media sus efectos renales, aunque tiene receptores específicos en el sistema nervioso central; el uso de dopamina intravenosa, usualmente no tiene efectos centrales ya que no pasa la barrera hematoencefálica.

Sus efectos fisiológicos dependen de las dosis administradas así:

a. Dosis de 1-2 mcg/kg/minuto; se observa efecto primordial sobre los receptores dopaminérgicos renales, incrementando el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

b. En dosis de dos a diez mcg/kg/minuto; su principal efecto es sobre los receptores beta (31) incrementando el gasto cardíaco sin aumentar la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

c. En dosis de 10 a 20 mcg/kg/minuto; predomina los efectos sobre los receptores beta (31) y alfa con aumento en la presión arterial.

d. En dosis mayores de 10 mcg/kg/minuto; predomina la vasoconstricción que puede ser tan intensa que incluso puede contrarrestar sus efectos en los lechos renales y espláncnicos.

Los efectos colaterales usualmente son por la excesiva actividad simpática y consisten en náuseas, vómito, taquicardia angina, arritmias, hipertensión, vasoconstricción periférica que incluso puede llevar a desarrollar

necrosis distal. Por su vida media tan corta el solo hecho de suspender la infusión proporciona alivio de estos efectos adversos; si con esta medida los efectos colaterales no se interrumpen, la aplicación de bloqueadores alfa como la fentolamina es el tratamiento ideal.

Antes de comenzar la infusión de dopamina se debe proporcionar una adecuada hidratación, éste se constituye en su requisito indispensable para iniciar su aplicación. Es también de trascendental importancia obtener datos sobre previa ingesta por el paciente de drogas inhibitoras de la enzima MAO, en estos pacientes la dosis de dopamina es inferior para obtener sus efectos fisiológicos.

6.1.4 Drogas

El uso de furosemida es importante para mantener un adecuado flujo urinario lo que previene el desarrollo de necrosis tubular distal. En pacientes que permanezcan hipotensos con la presión venosa central aumentada, la digital debe ser usada; teniendo en cuenta que estos pacientes en shock séptico son susceptibles a la intoxicación digitalica por el desequilibrio hidroelectrolítico que tienen y la empeorada función renal.

6.1.5 Freno a Depresores

La región del cromosoma que codifica la ACTH es parte de un gén que también codifica para otros péptidos activos como la beta endorfina, cuando este gén es transcrito y transferido origina una proteína llamada proopiomelanocortín que luego es fraccionada proteolíticamente a ACTH, beta-endorfin, beta-lipotrofin, gama-endorfin, y met-encefalín.

El factor liberador de ACTH hipotalámico es el responsable de la transcripción reversa.

Estas sustancias comparten secuencias de aminoácidos de la siguiente forma:

a) Beta - Lipotropina	=	1___91
b) Beta - Endorfina	=	61___91
c) Gama - Endorfina	=	61___77
d) Met - Encefalina	=	61___65
e) ACTH -	=	1___39

La liberación de estas sustancias se incrementa por el stress, y la sepsis se considera uno de los más potentes estimulantes para su liberación. Estas sustancias actuan como ligandinas endógenas ejerciendo sus funciones por medio de receptores específicos así:

Leu - Met encefalinas = receptores gama localizados en el vans defrens.

Alfa, Beta, Gama endorfinas

Alfa, Beta, Gama endorfinas = receptores miu responsables de los efectos analgésicos, receptores miu responsables de los efectos depresores de la respiración con depresión del ventrículo izquierdo, receptores kapa los cuales no se conocen sus efectos fisiológicos en forma exacta pero se cree que son los responsables de los efectos sedantes y alucinatorios opiáceos.

El intenso stress que se produce en la sepsis hace que liberen cantidades desproporcionadas de beta-endorfinas las cuales a través de sus receptores miu deprimen la función respiratoria y del ventrículo izquierdo causando hipotensión arterial sostenida.

El uso del naloxane, un potente inhibidor de las sustancias opoideas, se ha empleado con excelentes resultados (27 y 10) en el tratamiento de la hipotensión sostenida de pacientes con sepsis; demostrándose que este puede incrementar la presión arterial sistólica en un 45% durante 45 minutos en todos los pacientes en que se empleó.

6.2 Inmunológico

6.2.1 Disminución del número de Bacterias

6.2.1 Disminución del número de Bacterias

a) Drenaje quirúrgico: Siempre que exista la evidencia de presencia de un foco séptico, un absceso, o un tejido necrótico, se debe proceder con intervención quirúrgica para extirparlo o drenarlo; nunca se debe dar tiempo prudencial esperando que el paciente este en mejores condiciones para proceder a intervenirlo.

b) Antibióticos: El uso racional de estas drogas merecen un juicio clínico inteligente teniendo muy en cuenta el foco primario de infección, las condiciones generales del paciente y las enfermedades subyacentes que acompañan el desarrollo de la sepsis. Es imperativo en lo posible el uso de antibióticos bactericidas, tratando de ser lo más específicas de acuerdo al cultivo.

Relación de eventos morbosos y agente etiológico:

- Hiperalimentación parental = *Candida albicans*
- Proteinosis alveolar = nocardiosis

- Anemia falciforme = salmonelosis
- Enfermedad de Hodgking = criptococo
- Quemaduras y leucemia = pseudomonas
- Esplenectomizados y mieloma múltiple = gérmenes encapsulados

Se conoce que los pacientes esplenectomizados (30) tienen susceptibilidad por estas bacterias ya que tienen deficit de inmunoglobulina M, alteración en la vía alterna del complemento y déficit de tuftsin el cual es el mayor tetrapéptido estimulante de la fagocitosis.

6.2.2 Inhibición de las Prostaglandinas

Estas sustancias participan activamente en el desarrollo del desorden metabólico hemodinámico de la septicemias. Trabajos recientes por Webb (36) demuestran el efecto benéfico del uso temprano de aspirina e indometacina en la sepsis para evitar la cascada de eventos dañinos inducido por la prostaglandina.

6.2.3 Facilitación de la Actividad Retículo Endotelial

a) Crioprecipitado: el uso de esta sustancias aporta una gran variedad de elementos que en la sepsis se han perdido o se han consumido. Se conoce que la principal acción benéfica la ejercen al suministrar fibronectina A la cual es una glicoproteína que recubre las membranas celulares y epitelios del organismo siendo un factor protector que impide que las bacterias se adhieran y penetren a los órganos.

b) Anticuerpos monoclonales contra constituyentes celulares: estos han sido motivo de investigación y desarrollo como modalidad terapéu-

tica que proporciona un venturoso porvenir en el pronóstico de esta enfermedad. (42)

El desarrollo de un antisuero protector se basa en las propiedades inmunogénicas y estructurales de los lipopolisacáridos bacterianos. En general el lipopolisacárido está compuesto de 3 porciones que son: una cadena lateral de oligosacárido, un núcleo de polisacárido y el lípido A el cual se considera la molécula tóxica. Anticuerpos a un lipopolisacárido completo son dirigidos contra la cadena lateral la cual difiere ampliamente de cadena a cadena. Para evitar esta diversidad se uso una vacuna a una cepa bacteriana defectiva en su cadena lateral que contiene solo elementos del núcleo en su lipopolisacárido.

La cadena que más se ha empleado es la mutante J de la Escherichia Coli 0111:B, un mutante al que le falta la enzima uridin 5' -difosfato galactosa 4-Epimerasa y la capacidad de incorporar galactosa exógena dentro de su lipopolisacárido.

La deficiencia de epimerasa previene la unión de la cadena lateral al núcleo del polisacárido (8) y el defecto en la incorporación de galactosa le confiere estabilidad fenotípica; además el lipopolisacárido del mutante J consiste de determinantes del núcleo: lípido A, N-acetil glucosamina, 2,3 ketodeoxyoctanato, heptosa, y glucosa (18). El uso de este antisuero en bacteremias por gram (-) disminuye la mortalidad del 74 al 53%

c) Drogas estimulantes de la función de leucocitos:

Son muchas las drogas que se han empleado para estimular; aumentar y ordenar la función de linfocitos y

polimorfonucleares; hasta el momento las de mayor beneficio son el levamisol que mejora la función de neutrófilos en pacientes quirúrgicos anérgicos y el antihelmíntico tiabendazol el cual revierte la supresión postoperativa de la inmunidad mediada por células (39)

6.2.4 Freno al complemento y enzimas de los polimorfo nucleares:

Entre las drogas inhibitoras de estas proteínas se han empleado inhibidores de las prostaglandinas, de la xantina oxidasa y los glucocorticoides; más adelante se analizará completamente la acción de los esteroides.

6.3 Celular

6.3.1 Freno al metabolismo anormal: El desorden metabólico creado por la sepsis genera una gran variedad de productos tóxicos para las células que son los responsables de la perpetuación del daño. Entre estos tenemos:

a) Radicales OH: La disminución de la síntesis de estos radicales se hace a través de la inhibición de la enzima xantina oxidasa con sustancias como el allopurinol, y antioxidantes como la vitamina C y E.

b) Calmodulina: Se ha demostrado que esta proteína intracelular hace uniones covalentes con el calcio y se precipita. El uso de trifluorperacina ha sido benéfico para inhibir este acoplamiento.

c) Factor depresor del miocardio: Las dos maniobras terapéuticas que se emplean para impedir la formación de este péptico depresor originado en el lecho esplácnico y en páncreas, son la

de mantener una adecuada perfusión en estos órganos y el uso racional y oportuno de corticosteroides.

d) Inhibidores de la neuraminidasa: Esta es una enzima producida principalmente por bacteroides, enterococos y pseudomonas; su misión es fraccionar el ácido neuramínico el cual cubre los criptoantígenos, los cuales son una variedad de antígenos T que se expresan en las membranas celulares y glóbulos rojos. El hecho de perder esta protección expone al antígeno T al anticuerpo natural T produciendo hemólisis y daño en los endotelios: este último es el responsable del daño tubular renal que se presenta en estos pacientes (15). Se ha demostrado que los antibióticos y los esteroides actúan en forma sinérgica para controlar la función de esta enzima.

e) Otras: Se debe mencionar el empleo del oxígeno hiperbárico el cual aumenta el sustrato intracelular para las mitocondrias. Otra medida es el empleo de la congelación que en estos momentos toma bastante auge terapéutico; esta frena los procesos metabólicos de la sepsis.

6.3.2 Glucocorticoides

El empleo de estas sustancias se puede decir constituye el hecho de mayor controversia en el tratamiento del paciente séptico. Son muchas las acciones farmacológicas que le atribuyen como son:

- No estabilizan membranas lisosomales (22)
- Inhiben la agregación de los polimorfos nucleares inducida por el complemento (34)

- Disminuyen la formación de beta-endorfinas.
- Incrementan la formación de ATP (37)
- Previenen el incremento en la permeabilidad microvascular y la subsecuente formación de edema (5)
- Disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina (16)
- Efectos sinérgica con los aminoglucósidos (22)
- Mejoran la función del miocardio (27)
- Forman asociaciones hidrofóbicas con los fosfolípidos de las membranas endoteliales y así previenen el daño inducido por los radicales de oxígeno libre (5)
- Producen linfocitólisis liberando las inmunoglobulinas ya formadas (21)

La valoración de su efectividad en el tratamiento de estos pacientes requiere mucho trabajo y es bastante difícil de ejecutar; entre los factores que hacen difícil su ejecución se pueden contar:

- a) Grupo heterogéneo de pacientes.
- b) Variedad en horas de presentación para tratamiento médico
- c) Asociación con otras drogas empleadas concomitantemente en la sepsis.

Para demostrar la gran variedad de opiniones encontradas con respecto a su uso se presentarán varios trabajos muy representativos en contra y en favor de su uso:

A favor:

Motsa† (20) mostró un 83% de mejoría con la terapia de esteroides.

Christy (4) mostró que el 82% de los que recibieron esteroides mejoraron

comparando con solo el 8% de mejoría en los que no recibieron.

Schumer (29) en uno de los trabajos más completos al respecto; encontró una mortalidad del 10% en los pacientes que recibieron esteroides comparado con un 28% de mortalidad en los que no recibieron.

En contra:

Klastersky (13) demostró que la betametazona no tenía ningún efecto en la sobrevida de pacientes con shock séptico.

Kreger (14) en su trabajo con 612 pacientes mostró una mortalidad del 60% en el grupo que recibió esteroides comparado con una mortalidad que solo un 38% en los que no recibieron.

Como podemos apreciar son muchas las evidencias en favor y en contra del uso de esteroides. El doctor Sprung (35) en uno de los más recientes trabajos sobre el uso de esteroides realizado con 59 pacientes llega a las siguientes conclusiones:

a) Los pacientes tratados con esteroides cuatro horas después de entrar en shock séptico tienen una regresión de su cuadro.

b) El mejor glucocorticoide a emplear es la metilprednisolona. Sus ventajas sobre la dexametasona son:

- Penetra los compartimientos celulares más rápidamente.

- La dexametasona tiene una vida media más prolongada, lo que favorece las superinfecciones.

- Mayores efectos metabólicos benéficos como producción de oxígeno y ATP.

- Mayor evidencia de sangrado gastrointestinal con dexametasona que con metil-prednisolona.

Aunque el Doctor Sprung admite que es un trabajo donde vincula solo 59 pacientes, las conclusiones a que él llega pueden ser aplicadas en la práctica médica.

SUMMARY

Septic shock comprise a cascade of metabolic, hemodynamic and clinical changes provoked from the release of toxic bacterial products.

Recent advances in understanding the pathophysiology of septic shock have suggested modalities of interrupting the earliest stages in the pathogenic mechanism and afford some hope of diminishing high mortality.

However, at this time, early diagnosis and institution of appropriate medical and, surgical therapy seem to be the way to manage it.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham E, Bland R, Cobo J.C. et al: Sequential cardiorespiratory Patterns Associated with outcome in septic shock. Chest 85: 75-79, 1984
2. Bleich H.L., Moore M.J. Release OF inflammatory mediators from stimulated neutrophils N Engl J. Med. 303: 27-33, 1980.

3. Bleich H.L., Moore M.J. Complement Induce a granulocyte Aggregation N Engl J. Med. 302: 789-794, 1980.
4. Christy JH, Treatment of gram-negative shock. Am. J. Med; 50:77-88, 1971.
5. Claman Hn: Corticosteroids and lymphoid cells. N. Engl J. Med. 287: 388, 1972.
6. Dale D.C., Petersdort R.G. Gram-Negative Bacteremia and Septic shock in: *Harrisons Principales of internal medicine*. Mc. Graw Hill 859-864, 1983.
7. De la Cal M.A. Miravalles E, Pascual T et al: Dose-related hemodynamic and venal effects of dopamine in septic shock-Critical Care Med; 1: 22-24, 1984.
8. Elbern A.D. Heath E.C. the biosynthesis of cell wall lipopolysachari de in *Escherichia coli*. J. Biol. Chem. 240: 1919-25: 1965.
9. Ellner J.J., *Pediatric Clin. of North Ameri.* 3: No. 2; 365-371, 1983.
10. Faden EA, Holaday J W: Experimental Endotoxin shock: The pathophysiologic Function of endorphins and treatment with opiate antagonists. *J. Infect. Dis.* 142: 229-238, 1981.
11. Hohman M.J., Greentfield L.J., Sugerman H.J. et al: unsuspected Ringht ventricular Dysfunctin in shock and sepsis. *Ann Surg;* 198: 307-17; 1983.
12. Kass E.H. High-Dose Corticosteroids for Septic Shock N Eng J. Med. 311: 1178-1179, 1984.
13. Klastersky J. Cappel R, Debbusscher L. Efectiveness of Betamethane in management of severe infections: a double-blind study N. Engl. J. Med 284: 1248-50: 1971.
14. Kneger BE, Craven AE, Nc Cabe Wr gram-negative Bacteremia IV Revaluation of Clinical features and treatment in 612 patients. *Am J. Med;* 68: 344-55, 1980.
15. Lenz, G., Goes V, Baron, B. et al: Association of exposed thomsen friedenreich Antigen (T Antigen) and acute renal failure in septic patients. *Lancet* 292-3, 1984.
16. Lozman J., Duhon R.E., English M., et al: Cardiopulmonary adjustments following single high dosage administration of methylprednisolone in traumatized man. *Ann Surg.* 181: 317, 1975.
17. Lucas, Ch. E., Ledgerwood, A.M.: The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg.* 119: 537-41, 1984.
18. McCabe, W.R., Kveger, B.E., Jhins, M.: Type specific and cross reative antibodies in gram-negative bacteremia. *N Engl J. Med.* 287: 261-7, 1972.
19. Mizock B. Septic Shock. *Arch Intern Med;* 144: 579-85, 1984.
20. Motsay GJ, Dietzman RH, Evsek RA, Lillehei RC. Hemodynamic alterations and results of treatment in patiente with gram-negative septic shock. *Surgery;* 67: 577-83, 1970.
21. Munck A, Cuyre P. M., Holbrook N.J., Physiological functions of glucorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine reviews;* 1: 25-41, 1984.
22. Nicholsen, D.P.: Septic Shock. *Med Clin A A* 67: 717-723, 1983.
23. Ottosson, J, Dawidson, I., Brandberg, A., el al: Experimental septic shock: Relative effects of treatment with antibiotics, crystalloids or colloid solution infusions and corticosteroids. *Critical Care Medicine* 12: 560, 1984.
24. Parker M.M., Paurillo J.E., Septic Shock *JAMA* 250: 3324-3327, 1983.
25. Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharneh S.L, et al: Profound but Reversible Myocardical Depression in Patiente with septic shock *Ann Intern Med;* 100: 483-490, 1984.
26. Pasguw M.K. Murphy C.E., Van trig P, et al: Myocardial Adenosine Triphosphate le-

- rela Durinh Eauly Sepsis Arch 118: 1437-39; 1983.
27. Peters. W.P., Friedman, P.A., Johnson, M. W., et al: Pressor Effect, of naloxone in septic shock Lancet, 1: 529, 1981.
 28. Pollak M.M., Fields A.T., Ruttimann U.E., Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. Critical Care Medicine 12: 534-59, 1984.
 29. Schumen W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. Ann surg; 184: 333-41, 1984.
 30. Scully, R.A., Gelfand, J. A.: Case records of the Massachusetts general hospital N Engl J. Med 308: 1212-1218, 1983.
 31. Shine, K. I. Kuhn, M, Young, L.S. et al: Aspects of the Management of shock. Ann Intern. Med. 93: 723, 1980.
 32. Sibbald W., Anderson A.A., Reid B., et al: Alveolo capillary permeability in human septic. Chest 79: 2133-142, 1981.
 33. Sibbald W.J., Paterson N.A., M, Holliday R.L. at el: Pulmonary Llypertension in sepsis. Chest 73: 583-90, 1978.
 34. Skuubitz KM, Cuaddock PR, Hammerschmidf DE, August JT, Corticosterods Block binding OF chese of notic peptids to sets receptor on granulocytes and cause disaggregation of granulocyte aggregates in vitro. Clin Invest 68: 13-20, 1981.
 35. Sprung CH. L., Caralis P.V., Marcial EH et al: the effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock N Engl Med; 311: 1137-43, 1984.
 36. Webb. P. J., Westwick, J., Seully, M.F., et al: Do prostanglandin and thromboxane Play a role in endotoxic shock? Brit J. Surg, 88: 720, 1981.
 37. Weinstein L., Swart M.N. Host responses to infection in: Sodeman WA Jr. Pathologic physiology: Mechanisms of disease Philadelphia: WB Saunders 549-556: 1980.
 38. Welh S.W., the treatment of gram-negative bacteremia and shock N Engl J. Med 307: 1267-60, 1982.
 39. Wilson, R.F.; Future treatment of shock in: Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia. 500-506, 1984.
 40. Young L.S.; Gram-Negative Sepsis -In: Principales and Practice of infections Disease Mandell Douglas Benaett a Wiley Medical Publication; 571-608, 1982.
 41. Youngs L.S. Martin WJ, Meyer RD, et al: Gram-negative rod Bacteremia microbiolog, inmunolog, and therapeutic considerations, Ann Intern Med 86: 456-71, 1977.
 42. Ziegler, E.J., McAtchan, A., Fierer, J.: al: Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli. N Engl J. Med 307: 1225-30, 1982.