

Actualización Médica Periódica

Número 23

www.ampmd.com

Abril 2003

COMENTARIO EDITORIAL

Dr. Orlando Quesada Vargas

FISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO DEL ESTADO SEPTICO ¿Está cambiando el paradigma?

Hace un poco más de una década la teoría prevalente para explicar el síndrome de sepsis sistémico se basaba en una respuesta inflamatoria intravascular exagerada. En 1992, el recordado Dr. Roger Bone (1) presidía una conferencia por consenso para revisar la definición del estado séptico y del fallo multiórgano, considerándose en ese entonces, que la teoría de Thomas basada en un estado de inflamación intravascular severa era válida. Numerosos ensayos dirigidos a confirmar esta teoría en el campo terapéutico a través del empleo de antisueros antiendotoxina, anti IL6 y anti factor de necrosis tumoral, dieron resultados diversos, la mayor parte negativos, quizás por problema de diseño y contaminación con pacientes no lo suficientemente graves. Hubo una frustración significativa y cantidades importantes de dinero “se perdieron” en estos grandes ensayos clínicos (2,3).

A través de los últimos años comenzaron a aparecer reportes de que la frecuencia de

una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, era de mucho menor magnitud en relación a la que originalmente se había propuesto. Sin embargo, estudios meta-analíticos demostraron que agentes antiinflamatorios en pacientes con sepsis, mostraban generalmente efectos negativos pero podrían quizás existir subgrupos que se podrían beneficiar.

En el primer número de enero de este año del New England Journal of Medicine, Hotchkiss y Kart presentan un extraordinario artículo de revisión en relación con la fisiopatología y tratamiento de este síndrome (4).

El paradigma en efecto parece cambiar. Como lo presentan los autores, el concepto que emerge es el de una insuficiencia del sistema inmunológico y los pacientes con sepsis tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, que los lleva a una pérdida de los mecanismos de hipersensibilidad retardada, a una incapacidad para aclarar las

infecciones y a una predisposición a la adquisición de infecciones nosocomiales. En otras palabras, los pacientes cursan con un estado de inmunosupresión asociado a un fenómeno antiinflamatorio.

La fisiología básica, como bien mencionan los autores, puede darle el sustento fundamental a esta nueva hipótesis, recordando que las células T, especialmente los linfocitos CD4 son las células básicas para la secreción de citocinas siguiendo dos perfiles diferentes y antagonistas. Por un lado ellos secretan compuestos de tipo inflamatorio a través de las llamadas células T (Th1) o células ayudantes tipo T1, produciendo entre otros, el factor de necrosis tumoral, interferon y algunas interleucinas como interleucina 2 y otras citocinas. Por otro lado, existen un comportamiento de las células CD4 de estos linfocitos T, que se comportan con un carácter antiinflamatorio conociéndoseles como células tipo T2 o Th2, produciendo compuestos tales como interleucina 4 y la 10.

Del equilibrio de esta función emerge la nueva teoría que podría explicar el estado séptico y su alta mortalidad (5,6).

Se ha visto que los pacientes politraumatizados o con quemaduras, tienen niveles reducidos de linfocitos T circulantes y que aquellas células que sobreviven son anérgicas. Comenzó a reportarse más que el daño directo con necrosis, el fenómeno de apoptosis como mecanismo inductor de anergia y/o de producción de citocinas antiinflamatorias que trastornaban la respuesta adecuada contra gérmenes patógenos. Lo anterior en contraste con la necrosis y destrucción tisular que estimula la inflamación y promueve las defensas antimicrobianas. Llamó mucho la atención los estudios de autopsia de pacientes que morían de sepsis profunda en el que el mecanismo de apoptosis inducía una pérdida significativa en la función del sistema inmunológico. Aunque esta pérdida era selectiva y afectaba fundamentalmente las

células B y los linfocitos CD4 también se veían afectadas las células dendríticas foliculares (7,8).

Consecuencia de lo anterior, había un abatimiento de la respuesta humoral. En la *Tabla 1* se resumen los mecanismos potenciales de la supresión inmunológica del paciente con sepsis.

Tabla 1

MECANISMOS POTENCIALES DE INMUNOSUPRESION EN PACIENTES CON SEPSIS *
Variación de una respuesta inflamatoria (Th1) a una antiinflamatoria (Th2)
Anergia
Pérdida inducida por apoptosis de células CD4, células B y células dendríticas
Pérdida de expresión macrófaga de complejo de histocompatibilidad mayor clase II y moléculas coestimuladoras
Efecto inmunosupresivo de células apoptóticas
* Th1 denota tipo 1 células ayudantes T, Th2 tipo células T tipo2 ayudantes.
* Adaptado de 4

La conclusión de los investigadores es que el estado de inmunosupresión es un hecho primario y no representa una respuesta compensadora al paciente con septicemia.

No sorprende que en la época de la genética aplicada a la clínica, diferentes polimorfismos genéticos en muchas de las interleucinas pero especialmente en el factor de necrosis tumoral podrían explicar las diferencias de morbimortalidad en los pacientes con sepsis (9).

El rol de los polimorfonucleares ha sido revisado. Estudios clínicos han intentado bloquear o activar la función de los neutrófilos para prevenir las complicaciones de la sepsis. Los tratamientos que han promovido un incremento en el número y en la función de los neutrófilos no parecen haber producido cambios o resultados muy significativos.

Ha llamado mucho la atención, en las autopsias realizadas minutos después de pacientes que mueren por sepsis que los órganos más comprometidos, son por así llamarlos los linfocitos y las células epiteliales del aparato gastrointestinal; células que generalmente tienen un rápido recambio y que a través de apoptosis sufren del fenómeno de muerte prematura. La ausencia de necrosis y de daños estructurales sistémicos en contraposición con la magnitud de los problemas funcionales ha dado lugar a la especulación de que muchos de los órganos que sufren en sepsis padecen el fenómeno de “hibernación”, para simular lo que sucede frecuentemente en el síndrome de la cardiomiopatía isquémica posterior a un accidente agudo. En resumen, la causa exacta de muerte de los pacientes con sepsis permanece controversial ya que la mayor parte de los órganos blanco pueden mantenerse con medidas de soporte por tiempos relativamente prolongados.

Es muy oportuno antes de comenzar a revisar algunas medidas relativamente novedosas en el tratamiento y recordar el mensaje de la Tabla 2 que resume lo que todos los clínicos deben tener presente cuando el paciente en tratamiento por sepsis, generalmente en una unidad de cuidado agudo, persiste con fiebre. Se consignan las entidades más importantes que se deben descartar.

En el último congreso del ACP (American College of Physicians) se discutió el tema de choque séptico y algunas novedades en su tratamiento. El primer punto a discutir tuvo que ver con la reposición de la proteína C,

Tabla 2

CAUSAS DE FIEBRE POR INFECCIONES Y OTRAS CAUSAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
Catéteres intravasculares infectados
Sinusitis o otitis media (en pacientes con dispositivos intranasales tales como tubos nasogástricos o tubos naso-endotraqueales)
Colecistitis acalculosa
Fiebre por drogas
Embolia pulmonar
Causas usuales: apendicitis, etc.
Trombosis venosa profunda
Fiebre central (en pacientes con trauma cerebral)
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>
Síndrome poscardiotomía
Infección secundaria por organismos resistentes
Infecciones por hongos
* Adaptado de 4

anticoagulante natural que se ha encontrado reducido de manera significativa en pacientes con sepsis severa y estado de choque. El uso de la proteína C generada a través de mecanismo de recombinación genética y conocido como drotrecogin- α , el cual es convertido por trombina a trombomodulina, ejerciendo acciones, antiinflamatorias así como anticoagulantes y fibrinolíticas. En un gran estudio multicéntrico, randomizado y controlado en el que se usó proteína C recombinante, la mortalidad se redujo en un 6% absoluto y en un 19% relativo en relación al brazo tratado

con placebo. Ha llamado la atención de que estos resultados no han sido reproducidos con la sustitución de otros anticoagulantes naturales, incluyendo antitrombina III y el inhibidor del factor tisular. El riesgo básico de la terapia es sangrado, el cual tuvo significado estadístico; el costo muy del fármaco es significativo y su aprobación está dada únicamente para casos muy calificados de pacientes con las formas más severas del síndrome.

Otro elemento de investigación con aplicación terapéutica, fue el reconocimiento de que deficiencias de vasopresina podrían jugar un rol importante en el síndrome de sepsis sistémica. Es bien sabido, que la vasopresina tiene efectos tanto vasopresores como antidiuréticos. En el paciente con choque séptico después de un incremento inicial, los niveles disminuyen abruptamente. Infusiones suplementarias a bajas dosis en el rango de 0.1-0.4 U/min aumentan el gasto urinario, disminuyen las resistencias vasculares pulmonares y actúan sinérgicamente con otros vasopresores y catecolaminas para mantener la presión arterial media y la perfusión tisular. Algunos ensayos con dosis bajas de vasopresina en pacientes con sepsis refractaria sugieren que este agente puede servir como alternativo a las catecolaminas tradicionales en altas dosis (10).

Otra faceta es el resurgir del papel de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con sepsis. Esto siempre ha permanecido en el terreno controversial y altas dosis de glucocorticoides hace más de veinte años probaron tener un efecto negativo en el manejo del paciente con choque séptico. Sin embargo, más recientemente, el uso de dosis más "fisiológicas" en el rango de 100-200 mg de hidrocortisona por día han mejorado la sobrevida y disminuido la necesidad del soporte con vasopresores y ventilación mecánica en un pequeño número de estudios. Este fenómeno se le ha llamado como insuficiencia adrenal relativa y debe sospecharse en pacientes bajo ventilación

mecánica y sepsis con disfunción de otros órganos cuando cursen con eosinofilia, hipotermia, hiperkalemia, hiponatremia o hipotensión refractaria. Si uno toma niveles de cortisol y los mismos son menores de 20 µg/dL la posibilidad de insuficiencia suprarrenal se torna muy probable. En tales casos uno esperaría niveles mucho más altos como respuesta al mecanismo de estrés exagerado que estos pacientes sufren.

Otro de los terrenos de investigación interesantes, desde el punto de vista de tratamiento, ha sido el reporte del control estricto de la glicemia de los pacientes críticos especialmente pacientes quirúrgicos que requirieron ventilación mecánica sin que necesariamente hayan sido diabéticos previos. Se demostró recientemente una reducción de la incidencia del fallo multiórgano, de las infecciones nosocomiales así como de la incidencia de la insuficiencia renal. La meta era mantener niveles de glicemia entre 80-110 mg/dL con lo que se consiguió una reducción de la mortalidad del 8 al 4.6% en pacientes que permanecían en cuidado crítico por más de 5 días (11). Estudios posteriores van a ser necesarios para una aplicación más extensa de estos hallazgos y se enfatiza el hecho de que la insulina quizá actúe reduciendo el fallo multiórgano en estos pacientes a través de sus mecanismos conocidos contrarios a la apoptosis. Metas, tal vez menos rígidas logren conseguir efectos similares con menor riesgo de hipoglicemia.

Para finalizar, estudios prospectivos randomizados han demostrado una mejoría con un procedimiento óptimo de resucitación de volumen (12). Lo que se pretende es maximizar el índice cardiaco, el transporte de oxígeno, las cifras de oxígeno venoso central, alcanzando los valores óptimos en cuanto a precarga, presión arterial media, saturación de oxígeno central, saturación de oxígeno periférico, consumo de oxígeno sistémico en las 6-8 horas después de la presentación de un paciente con el síndrome séptico. Estos pacientes que recibían este

tratamiento con estas metas tuvieron una mortalidad de 14% menos (47% vs 31% comparados con los que fueron manejados de manera rutinaria). Por lo tanto las intervenciones que promueven un óptimo estado hemodinámico en las fases tempranas parecen junto con una terapia antimicrobiana apropiada seguir siendo los pilares fundamentales para reducir la mortalidad del síndrome del choque séptico. Sepsis es la causa más frecuente de muerte en los pacientes críticamente enfermos. Siempre ha existido el concepto, que bajar los índices de mortalidad ha significado un gran reto y ha representado una enorme frustración. La mejor comprensión de la fisiopatología básica está dando lugar a nuevas e interesantes alternativas.

Referencias bibliográficas

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
2. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human

- monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324:429-36.
3. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334:1697-702.
4. Hotchkiss RS, Kart IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
5. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawere LL. Cytokine signalling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28:Suppl:N3-N12.
6. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16:83-96.
7. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-93.
8. Pellegrini JD, De AK, Kodys K, Puyana JC, Furse RK, Miller-Graziano C. Relationships between T lymphocyte apoptosis and anergy following trauma. *J Surg Res* 2000; 88:200-6.
9. Freeman BD, Buchman TG. Gene in a haystack: tumor necrosis factor polymorphisms and outcome in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28:3090-1.
10. 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.
11. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
12. 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.