



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CONCENTRACIÓN DE TNF ALFA, ÓXIDO NÍTRICO E INTERLEUKINAS 1 Y
6 EN PACIENTES CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO”**

Trabajo de Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Juan Pablo Leopoldo Ricarte Bratti

Córdoba

República Argentina

2013

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Directora:

Prof. Dra. Montrull Hilda Lucrecia

Integrantes:

Prof. Dr. Cosiansi Bai Julio

Prof. Dr. Martínez Felipe

Artículo 30 del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:
“LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”

DEDICATORIAS

A Lía Isabel, mi camino, mi vida, mi sustento y el estímulo de cada día, mi luz
en la oscuridad

A Ana María, mi protectora, que me hizo quien soy con todo su amor

A Rodolfo Raúl, por darme la vida

AGRADECIMIENTOS

A María Emilia, porque ha hecho de la sangre algo prescindible para el amor fraternal y el sustento emocional

A Alberto, aunque no estés sé que me guías y caminas a mi lado, has estado conmigo en todo este proyecto

A Pachacho, Otilia y Carlitos, por sus millones de granitos de arena en enseñanza, maestros de los de antes

A Coyu y Pocho, por la vida en mis primeros años en Córdoba y por la disciplina que aprendí

A Silvia, por ser una guía en todo , por poner el hombro siempre

A Nilda Yolanda, por su constante confianza y apoyo

A la Prof. Dra. Hilda Montrul, por guiarme a edificar el conocimiento y las ciencias, por la ayuda y los consejos periódicos

Al Prof. Dr. Carlos Meirovich, por sus brillantes aportes para que esta tesis tenga poesía

Al Dr. Luis Horacio Parodi por su inestimable ayuda con la estadística

A la Dra Fernanda Triquel por su ayuda con el laboratorio y las muestras

A Gustavo Rubén, por estar siempre en la cercanía y en la distancia

A mi familia (Ricarte, Bratti, Moyano, de Cara, Job), por el inestimable aliento diario

A mis amigos, por su capacidad de hacerme reír siempre y olvidar los problemas sólo con su presencia, por apuntalarme en todo momento y compartir conmigo absolutamente todo

INDICE

Capítulo 1: INTRODUCCION.....	12
Antecedentes Históricos.....	12
Conceptos Generales sobre la Sepsis, su Fisiopatología, Etiología, Diagnóstico y Tratamiento.....	21
Objetivos.....	49
Capítulo 2: MATERIAL Y METODOS.....	50
Población.....	50
Criterios de Inclusión.....	50
Criterios de Exclusión.....	55
Consentimiento Informado.....	56
Muestras Biológicas.....	57
Determinación de TNF α , IL-1, IL-6 y MMP-3.....	57
Determinación de Oxido Nítrico.....	58
Determinación de Proteína C Reactiva.....	59
Otras Determinaciones de Rutina.....	60
Análisis Estadístico	61

Capítulo 3: RESULTADOS	62
Capítulo 4: DISCUSION Y CONCLUSION.....	105
Discusión.....	105
Conclusión.....	134
Capítulo 5: BIBLIOGRAFIA.....	135

RESUMEN

Sepsis, sepsis severa y shock séptico son cuadros clínicos cuya mortalidad se mantiene elevada a pesar de los avances tecnológicos, y primera causa de muerte en terapia intensiva. Sus manifestaciones clínicas y morbimortalidad se atribuyen a un incremento desmesurado de citoquinas proinflamatorias, como son el TNF alfa y las IL-1 y 6. El Óxido Nítrico (ON) es quien genera el shock séptico por vasodilatación. El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad de predecir la mortalidad por estas citoquinas, la Proteína C Reactiva (PCR), la metaloproteasa 3 (MMP-3) y el Óxido Nítrico. Se han incluido pacientes varones y mujeres mayores de 18 años que ingresan al Hospital Nacional de Clínicas con criterios de sepsis, sepsis severa y shock séptico. Todos los pacientes han firmado el consentimiento informado y este protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital. La cuantificación de citoquinas al ingreso de los pacientes al hospital se llevo a cabo por ELISA y el ON por la Reacción de Griess. Hemos hallado que la IL-1 en pacientes que fallecieron fue de 274 pg/ml, estadísticamente superior a los pacientes que sobrevivieron, con 202 pg/ml, con una $p=0,028$. Los valores de PCR para los sobrevivientes fue de 42,29 mg/dl mientras para los pacientes fallecidos de 104,05 mg/dl, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). La cuantificación de MMP-3 para los pacientes fallecidos fue en promedio de 13,77 mg/ml y para los sobrevivientes de 10, 55 mg/ml, con una $p=0,012$. Los valores

de TNF alfa, IL-6 y Óxido Nítrico no han presentado diferencias significativas entre ambos grupos. Conclusión: TNF alfa, IL-6 y Óxido Nítrico no predicen mala evolución en pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico, mientras que IL-1, PCR y MMP-3 se elevan en forma significativa en aquellos pacientes cuya evolución es mala y fallecen. Estudios ulteriores son necesarios para delimitar la utilidad de estas moléculas como parámetro de gravedad y para predecir mortalidad.

SUMMARY

Sepsis, severe sepsis and septic shock are clinical conditions where mortality remains high despite advances in technology, and leading cause of death in intensive care. Clinical manifestations and morbidity attributable to a disproportionate increase in proinflammatory cytokines. Nitric Oxide (NO) is one who generates vasodilation septic shock. The aim of this study was to evaluate the ability to predict mortality from these cytokines, C-reactive protein (CRP), metalloproteinase 3 (MMP-3) and Nitric Oxide. We included male and female patients over 18 admitted to the Hospital Nacional de Clínicas with sepsis, severe sepsis and septic shock. All patients signed informed consent and this protocol has been approved by the Hospital Ethics Committee. Quantification of cytokines on admission of patients to the hospital was carried out by ELISA and NO by the reaction of Griess. We found that IL-1 in patients who died was 274 pg / ml, statistically higher than patients who survived, with 202 pg / ml, $p = 0.028$. CRP for survivors was 42.29 mg / dl while for patients who died of 104.05 mg / dl, statistically significant difference ($p = 0.02$). Quantification of MMP-3 for patients who died was an average of 13.77 mg / ml and 10 survivors, 55 mg / ml, $p = 0.012$. The values of TNF alpha, IL-6 and nitric oxide not present significant differences between groups. Conclusion: TNF alpha, IL-6 and nitric oxide do not predict poor outcome in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock, whereas IL-1, CRP and MMP-3 was significantly elevated in

patients whose evolution is worst and die. Further studies are needed to define the utility of these molecules as a measure of severity and predict mortality.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes históricos

“...El pasado es un inmenso pedregal que a muchos les gustaría recorrer como si de una autopista se tratara, mientras otros, pacientemente, van de piedra en piedra, y las levantan, porque necesitan saber qué hay debajo de ellas...”

Fragmento - El viaje del Elefante – José Saramago

La palabra **sepsis** proviene del griego “sipsis” que significa putrefacción.

Cuatrocientos años antes de Cristo ya Hipócrates recomendaba el uso de vino o agua hervida para lavar las heridas, basado en su experiencia personal, y en su aprendizaje con los asclepiades, sacerdotes-médicos seguidores de Esculapio.

Anteriormente aún los Fenicios en el 600 AC fabricaban jabones.

No debemos olvidar que a su vez los egipcios no sólo aprovechaban las crecidas periódicas del río Nilo para cultivar cereales, sino que habían descubierto propiedades curativas de su lodo para lesiones de piel que hoy llamaríamos dermatitis infecciosa.

Los Chinos (500 años a.c.) utilizaban cremas compuestas por granos de soja con moho en infecciones de la piel.

Galeno (200 - 131 AC) hervía los instrumentos de curación que utilizaba para restañar las heridas de los gladiadores.

En 1711 Strother introdujo el término **fiebre** y observó que las mujeres que padecían este signo tenían mayor mortalidad (“Fiebre Puerperal”). En 1752 John Pringle publicó un trabajo sobre un “anti-séptico” y el manejo de las infecciones.

Finalizando el siglo XVIII surgió y se generalizó la hipótesis de que las “miasmas” eran “pequeñas emanaciones perniciosas” que se desprendían de sustancias animales o vegetales en descomposición y que producían las infecciones y la “sepsis”, concepto al que muchos médicos reconocidos de la época se opusieron, aduciendo que Galeno no opinaba así.

Desde 1645 se tiene registro de la elevada mortalidad que padecían las mujeres que daban a luz, lo que en muchas oportunidades generaba furia en los habitantes y obligaba a los hospitales maternos a cerrar sus puertas en forma intermitente. Alexander Gordon en 1795 advirtió que la enfermedad podría ser transmitida por obstetras y parteras, dato confirmado por Armstrong en 1814, William Hey en 1815, John Robertson en 1831 y Oliver Wendell Holmes en 1841. Éste último en su obra “ *The Contagiousness of Puerperal Fever*” (1843) estableció ocho reglas básicas para evitar la propagación de la enfermedad. James Young Simpson en 1850 propuso que la fiebre puerperal era transmitida por “productos inflamatorios” vehiculizados en los dedos de los médicos.

Asimismo en el siglo XIX Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) afirmó que los estudiantes de medicina, luego de estudiar los preparados de anatomía patológica, transportaban material desde los cadáveres y los órganos hacia la sala de partos. Pero sin embargo el Profesor Klein, encargado de una de las salas de parto, desestimó las normas de higiene por considerarlas innecesarias. Como consecuencia la mortalidad pasó del 0,9% al 29,3%, y más tarde, al 96%.

Semmelweis publicó estos resultados en diciembre de 1847 y Klein, negando la teoría del joven Semmelweis y enfurecido, lo expulsó de la maternidad.

Al informarse Semmelweis que la muerte de su amigo, el patólogo forense Jakob Kolletschka, se había producido por una herida accidental realizando una autopsia, que luego se acompañó de los mismos síntomas de las parturientas, volvió a otra sala de partos, esta vez la del Dr. Bartch, confirmando su teoría. Los alumnos pasan a la sala del Dr. Bartch por petición de Semmelweis, donde la mortalidad pasó del 9% al 27%.

Por tal razón exigió a los alumnos lavarse las manos con cloruro cálcico, fórmula preparada por él, ya que sostenía que el agua y el jabón no eran suficientes para eliminar todos los restos cadavéricos. Con tales medidas la mortalidad cayó al 12%. Éstos y otros datos epidemiológicos, le permitieron confirmar que las manos son el origen de estas sustancias nocivas por lo que extendió el lavado de manos a todos los casos de examen obstétrico, con lo

que la mortalidad cayó al 0,23%, dando origen a las medidas preventivas de la transmisión de infecciones con soluciones que luego se denominaron “antisépticas”.

En 1849 Semmelweis fue nuevamente expulsado de la maternidad y acusado de “falsear” las estadísticas y es hallado años más tarde en la miseria. Se lo incorporó a la Maternidad San Roque de Budapest, primer centro del mundo en emplear la antisepsia quirúrgica, llevando a mínimo la mortalidad en ese centro, mientras que en las magníficas clínicas universitarias de Europa la mortalidad era 15 veces superior. Escribió: “ ***De la Etiología, el Concepto y la Profilaxis de la Fiebre Puerperal***” (Figura 1) y posteriormente asumió la conducción de la Maternidad San Roque por el fallecimiento de su director. Deliberadamente sus pares comenzaron a ignorar sus recomendaciones y la mortalidad volvió a ascender. A partir de allí comenzó su deterioro intelectual a tal punto que se lo vio repartiendo panfletos en las calles de la ciudad advirtiendo a los padres de las mujeres embarazadas del riesgo que corren en caso de acudir a los médicos. Con el tilde de que padecía demencia pre-senil se lo denominó “el tonto de Budapest”. En 1865, eviscerando un cadáver delante de los alumnos, se provocó una herida con el bisturí. Semmelweis falleció de septicemia tres semanas después a los 47 años.

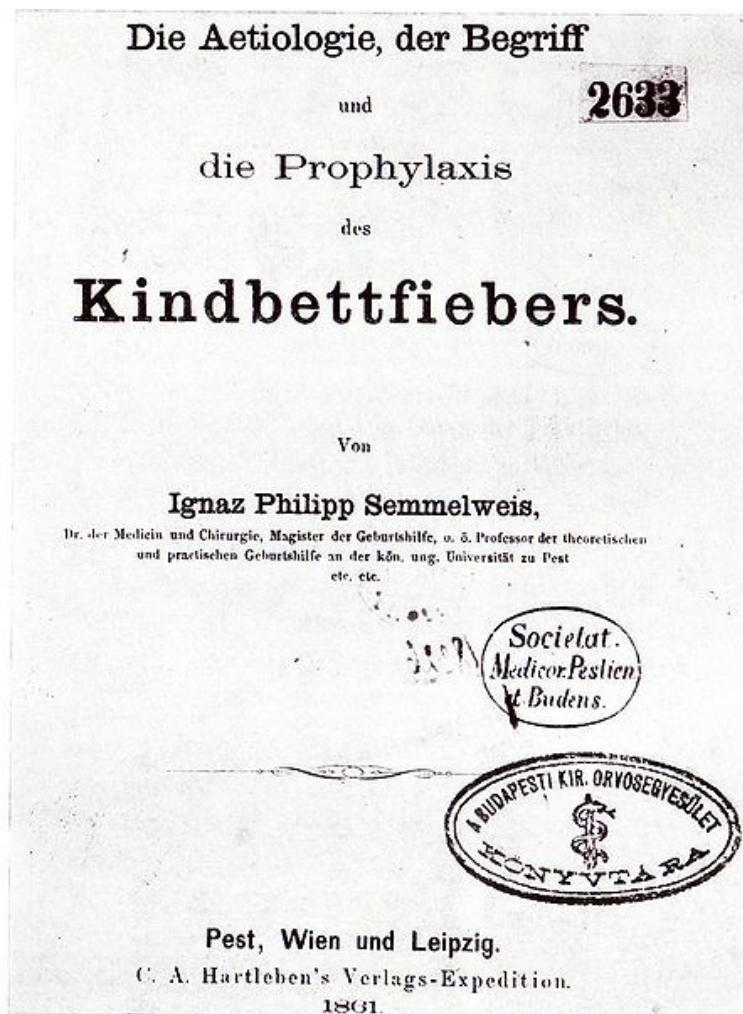


Figura 1 - “ *De la Etiología, el Concepto y la Profilaxis de la Fiebre Puerperal*” obra de Semmelweis

Posteriormente Joseph Lister (1827-1912) observó que las heridas cerradas como las fracturas no se infectaban en contraste con las heridas abiertas, por lo que postuló que algún elemento presente en el aire las contaminaba. Inició aplicaciones con ácido carbólico sobre las heridas, sobre sus manos y sobre los materiales de curación y pulverizó las habitaciones. Con

estas medidas logró disminuir las cifras de mortalidad tras la cirugía y salvó miles de vidas de soldados durante la guerra franco prusiana.

Louis Pasteur (1822-1895) introdujo el concepto de que los gérmenes eran el origen de las enfermedades infecciosas, además de descartar que aquellos surgieran por generación espontánea, por lo que los microbios debían transmitirse de una persona infectada hacia otra, dando inicio a la medicina científica moderna. El mismo Pasteur identificó al estreptococo como agente causal de la fiebre puerperal en 1870. Los conceptos de Pasteur fueron resistidos por la comunidad científica, incluyendo al renombrado patólogo Virchow.

Robert Koch (1843-1910) encontró en el ántrax una enfermedad contagiosa que se transmite entre personas y con un germen como agente causal, y obtuvo en premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1905 por aislar el bacilo de la tuberculosis, hallazgos que sepultaron el escepticismo de muchos integrantes de la comunidad científica acerca de la teoría de que los gérmenes son la causa de las enfermedades infecciosas.

A pesar de estos hallazgos, la supervivencia de una puérpera infectada continuaba siendo baja, dependiendo de la virulencia del germen y de las defensas del huésped. Se intentó realizar irrigaciones vaginales y uterinas con preparados mercuriales para combatir la infección, siendo efectivos, pero altamente tóxicos. Igualmente efectivas y con menor toxicidad resultaron las

soluciones iodadas. Así se probaron numerosas sustancias con el mismo propósito. El permanganato de potasio se utilizó para la gangrena como antiséptico y desodorizante. En 1908 se sondó la cavidad uterina para efectuar pasaje continuo de oxígeno, experimento atribuido a Reyner. La falta de resultados favorables con estas medidas o la retención de restos placentarios inició la práctica de exploración digital o instrumental de la cavidad. Éstas prácticas de invasión y empleo de instrumentos en la cavidad uterina, al principio rudimentarias, habitualmente generalizaban la infección y conducían a la muerte de la paciente.

De algunas especies de coníferas se aisló la trementina, que, administrada por vía oral, intrauterina o intramuscular, jugó un papel protagónico. Lamentablemente dio origen a los abscesos iatrogénicos luego de la inyección intramuscular.

Posteriormente se inició la era de las transfusiones de sangre con el hallazgo de los grupos sanguíneos (1920). Las inmunotransfusiones nacieron poco después, a lo que se agregó además el hallazgo de estreptococos muertos durante la transfusión.

El drenaje quirúrgico de mayor complejidad se inició con el drenaje del fondo de saco de Douglas que se realizaba por vía vaginal. Abscesos pelvianos o peritonitis eran tratados con cirugía, a menudo incluyendo histerectomía, pero todavía se padecía una alta mortalidad.

El desarrollo tecnológico del siglo XX nos regaló uno de los descubrimientos más trascendentes no sólo en la historia de la medicina sino también en la historia de la humanidad: los antimicrobianos. Además se perfeccionaron las técnicas de asepsia.

Las azoanilinas, que contenían el grupo sulfonamida, fueron estudiadas por Gerhard Domagk (1895-1964). El Prontosil (sulfonamidocrisoidina) surgió como agente efectivo contra estreptococos luego de que Paul Erlich propusiera utilizar una sustancia colorante para vehiculizar otra parte de la molécula con propiedades nocivas para el germen. Leonard Colebrook & Kenny e Buttle en Inglaterra en 1936 trataron la sepsis puerperal con el antimicrobiano con resultados satisfactorios. En el Queen Charlotte Hospital la mortalidad bajó del 22,6% al 4,4% ese mismo año. Por tal motivo Domagk obtuvo el premio Nobel en 1939 por descubrir la acción antibacteriana del Prontosil. Posteriormente fue arrestado por la Gestapo por orden de Hitler durante la II Guerra Mundial, ya que prohibió por decreto que los alemanes recibieran el Nobel. En su celda en guardia le preguntó por qué lo habían arrestado, a lo que Domagk respondió: “por recibir el Premio Nobel”. Por esa respuesta fue tratado de loco.

Alexander Fleming (1881-1955), médico brillante pero con fama de desordenado, desatendía sus placas de Petri con cultivos, aunque antes de tirarlas tenía la costumbre de observarlas. Cuestiones del azar hicieron que por una ventana abierta entraran esporas de moho y la temperatura ambiente fuese adecuada. Observando la placa en los alrededores de ese moho el estafilococo

no creció. Llamó penicilina a la sustancia producida por ese moho: el penicillum notatum. Luego de centenares de experimentos para lograr aislar en forma relativamente pura al nuevo antimicrobiano y calcular la dosis exacta para evitar nocividad. El químico Ernst Chain y purificó la penicilina. El médico clínico Howard Florey efectuó los ensayos clínicos en Escocia. El 25 de Mayo de 1940 publicaron en "The Lancet" un experimento simple pero que marcó un hito en la historia: inyectaron ratones con estreptococos, administrándole penicilina a la mitad y no tratando a la otra mitad. Como resultado: los no tratados murieron y los tratados sobrevivieron. Así comenzó la era de los antimicrobianos y el tratamiento de las infecciones y la sepsis.

Conceptos Generales sobre la Sepsis, su Fisiopatología, Etiología, Diagnóstico y Tratamiento

“La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades.”

Sócrates (470 AC-399 AC) Filósofo griego.

Sepsis, sepsis severa y shock séptico son términos que refieren respuestas sistémicas del organismo a una infección, cuando la afección orgánica se produce en sitios alejados del insulto inicial.

La **Sepsis** es un cuadro clínico de muy elevada frecuencia que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas, desequilibrios en la oxigenación tisular y disfunción multiorgánica.

El **shock séptico** es un factor importante de morbilidad entre los enfermos críticos y primer causa de muerte en terapia intensiva, a pesar de los adelantos recientes en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis y el desarrollo de novedosas estrategias, fueren antibióticas u otras.

En Estados Unidos aparecen 751000 nuevos casos de sepsis por año que ocasionan 210000 muertes (1). En nuestro país no existen datos fidedignos a escala total acerca de estas enfermedades, pero en los hospitales y centros privados es muy frecuente de admisión de tales pacientes. Como los datos son a corto plazo, el impacto global sobre la supervivencia está subestimado. Independientemente de la causa generadora, la sepsis se asocia a un elevado

riesgo de mortalidad al menos durante un año y probablemente hasta 5 años después del episodio séptico agudo.

Tal situación ocasiona aumento de la incidencia y de los índices de mortalidad a pesar de los avances en cuanto a diagnóstico y tratamiento, probablemente en función de la expansión del uso de procedimientos invasivos, multiplicación de microorganismos resistentes e incremento del número de pacientes con alteración inmunológica (HIV-SIDA, quimioterapia, neoplasia, diabetes mellitus, colagenopatías, tratamiento con esteroides, etc.) y el envejecimiento de la población (2).

A pesar de la antibióticoterapia agresiva y de los cuidados médicos intensivos, el índice de mortalidad permanece elevado para la sepsis debido a la ausencia de tratamientos específicos efectivos para la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la infección, así como de análisis diagnósticos fiables para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar sepsis grave, shock y las consecuencias que de ellos derivan.

La **Sepsis** implica una reacción generalizada ante una infección grave, que conlleva una respuesta inflamatoria sistémica; aunque la infección no es el único factor generador de éste último trastorno, sino que puede ser provocado también por pancreatitis, quemaduras extensas, politraumatismos, isquemia, hemorragias y enfermedades autoinmunes.

La **Respuesta Inflamatoria Sistémica** se manifiesta por dos o más de los siguientes signos:

a- temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C;

b- frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto;

c- frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o Presión arterial de Dióxido de Carbono (PaCO₂) inferior a 32 mmHg y

d- recuento de leucocitos superior a 12000 por mm³ o inferior a 4000 por mm³, o fórmula con más del 10% de formas inmaduras o jóvenes (3).

Estrictamente el término sepsis alude a una respuesta inflamatoria sistémica que obedece a una infección subyacente.

Posteriormente al consenso del año 1992, se ordenó y caracterizó la investigación en sepsis, con los criterios arriba mencionados, e incluso disminuyendo la demanda de cultivos de fluidos biológicos (4).

La expresión **Sepsis Grave** hace referencia a alteración de la perfusión orgánica exteriorizada clínicamente por uno o más de los siguientes signos: acidosis láctica, oliguria (diuresis inferior a 30 ml/hora) o alteraciones mentales agudas (confusión, letargia, excitación).

Shock Séptico es la sepsis que cursa con hipotensión a pesar de una correcta expansión de volumen y con trastornos de la perfusión orgánica (“shock que no responde a volumen”). Esta hipotensión puede responder a

aminas vasoactivas y pasar a tensión arterial normal, pero la mala perfusión orgánica persiste y por lo tanto el término de shock es válido aún cuando la tensión arterial sea normal.

Otro concepto importante relacionado que debemos recordar es el de **Disfunción Orgánica Múltiple**, que indica afección grave en dos o más órganos, lo que genera fracaso en la función a no ser que haya intervención médica (3). Aun así es frecuente observar déficit funcional orgánico a pesar de la intervención médica.

Existen diversas controversias y críticas a estas definiciones. Algunos autores sostienen que esos conceptos son inespecíficos y no tienen en cuenta la sensibilidad individual (3). Sin embargo hasta el presente no se han desarrollado definiciones más precisas o útiles clínicamente y tampoco existe un método de laboratorio con suficientes sensibilidad y especificidad (5). Un consenso efectuado en el año 2001 por: The American College of Chest Physicians (ACCP); The Society of Critical Care Medicine (SCCM); The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); The American Thoracic Society (ATS), and The Surgical Infection Society (SIS) actualizó las definiciones y propuso un Nuevo modo para clasificar la sepsis en función de la predisposición, la infección, la respuesta y la disfunción orgánica (PIRO) (5).

Para definir la sepsis este consenso se apoyó en los siguientes criterios (5):

1- Infección documentada o sospechada más algunos de los siguientes:

a- Parámetros Generales:

- Fiebre (Temperatura corporal superior a 38,3°C)
- Hipotermia (Temperatura corporal inferior a 36°C)
- Frecuencia Cardíaca superior a 100 latidos por minuto o mayor a 2 Desvíos estándar por encima del valor normal para la edad
- Frecuencia respiratoria por encima de 30 ciclos por minuto
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance positivo de líquidos superior a 20ml/kg en 24 horas
- Hiperglucemia (glucemia mayor que 110 mg/ml) en ausencia de Diabetes Mellitus

b- Parámetros Inflamatorios

- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos mayor que 12000 por mm³)
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos menor que 4000 por mm³)
- Recuento de Glóbulos Blancos normales con fórmulas jóvenes superiores al 10%

- Proteína C Reactiva con 2 Desvíos Estándar o más por encima del valor normal
- Procalcitonina Plasmática con 2 Desvíos Estándar o más por encima del valor normal

c- Parámetros Hemodinámicos

- Hipotensión Arterial (Presión Arterial Sistólica menor que 90 mmHg, Presión Arterial Media menor que 70 mmHg o descenso de la Presión Arterial Sistólica superior a 40 mmHg en Adultos o 2 Desvíos Estándar debajo de lo normal para la edad)
- Saturación Venosa Mixta superior al 70%
- Índice Cardíaco mayor de 3,5

d- Parámetros de Disfunción Orgánica

- Hipoxemia Arterial (PaO_2/FIO_2 menor que 300)
- Oliguria Aguda (Output Urinario inferior a 0,5 ml/kg/hora o 45mM/l por al menos 2 horas)
- Incremento de la creatinina superior a 0,5 mg/dl
- Alteración en la coagulación (RIN por encima de 1,5 o KPTT superior a 60 segundos)

- Íleo (parálisis intestinal con ausencia de ruidos auscultables)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 100000 por mm³)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total menor que 4 mg/dl)

e- Parámetros de Perfusión Tisular

- Incremento del Lactato mayor que 3 mmol/l
- Decremento del relleno capilar

Estos parámetros se resumen en la tabla 01.

Tabla 01 –Criterios para el diagnóstico de Sepsis en Humanos según The Surgical Infection Society - Parte 1

Parámetros Generales	Parámetros Inflamatorios	Parámetros Hemodinámicos
Fiebre	Leucocitosis	Hipotensión Arterial
Hipotermia	Leucopenia	Saturacion Venosa Mixta > 70%
Taquicardia	Formas Inmaduras > 10%	Indice Cardíaco > 3,5
Taquipnea	PCR elevada	
Alteracion del Estado Mental	Procalcitonina Elevada	
Edema o Balance (+) de Fluídos		
Hiperglucemia en ausencia de DBT		

Tabla 01 – Criterios para el diagnóstico de sepsis en humanos según The Surgical Infection Society - Parte 2

Parámetros de Disfunción Orgánica	Parámetros de Perfusión Tisular
Hipoxemia Arterial	Lactato > a 3 mmol/L
Oliguria Aguda	Decremento del relleno capilar
Incremento de la Creatinina	
Alteración de la Coagulación	
Ileo	
Trombocitopenia	
Hiperbilirrubinemia	

En este consenso se ganó en especificidad pero se perdió en sensibilidad por lo que actualmente tanto en los trabajos de investigación como en los ensayos clínicos se siguen utilizando los criterios propuestos por Bone et al, como método para “captar” todos los pacientes con sepsis.

Aun así llegar al diagnóstico de sepsis continúa siendo en algunos casos un desafío para el médico avezado, sea éste internista, terapeuta o de cualquier otra especialidad. En tales situaciones queda librado al criterio y a la sospecha clínica del profesional tratante, quien a menudo hace caso omiso de estos consensos.

La expresión microbiológica de la sepsis es el hallazgo de microorganismos viables en el torrente sanguíneo, aunque suele acontecer que los cultivos sean negativos por causas tales como errores en la recolección y transporte del material; inadecuado procesamiento de la muestra en el laboratorio; haber desestimado o no advertido la existencia de administración previa de

antibióticos; olvido de precauciones inherentes como la cadena de frío y la variabilidad climática.

Los microorganismos pueden acceder al sistema circulatorio desde diferentes fuentes, a través de distintas rutas y utilizando mecanismos propios a cada uno de ellos. El origen más frecuente es un foco infeccioso, aunque es factible que puedan proceder de la propia flora endógena, aun cuando ésta no se haya tornado patógena, es decir sin que pueda demostrarse infección previa. Y también, puede ocurrir que sean inoculados directamente en el torrente sanguíneo, como ha sucedido durante ciertas transfusiones, en la inyección de las soluciones parenterales contaminadas y en la autoadministración por vía endovenosa, lo que es común en los drogadictos (2).

Estimo prudente subrayar aquí los principales factores que favorecen la aparición de bacterias viables en la sangre, lo que suele conducir a la sepsis:

- Referido al agente invasor debe mencionarse que las bacterias *Salmonella tiphy*, *Brucella spp* y *Neisseria meningitidis* suelen producir infecciones con bacteriemia.
- Existen por fuera de la membrana externa estructuras bacterianas de naturaleza proteica o lipopolisacárida: Tales son los pilli o fimbrias (*E. coli*), ácido teicoico (*S. aureus*) o lipoteicoico (*S. pyogenes*) y el slime (*S. epidermidis*). Esas estructuras participan en la respectiva adhesividad de cada microorganismo a las superficies mucosas del individuo infectado.

- La endotoxina o lipopolisacárido de los bastones gram-negativos es un importante inductor de respuesta inflamatoria. El lípido A es responsable de las alteraciones hemodinámicas, pirógenas e inflamatorias asociadas a actividad endotóxica. Las exotoxinas TSST-1, Enterotoxina B y Enterotoxina C1 del *S. aureus*, algunas cepas de *S. pyogenes* productoras de Exotoxinas A y B pueden causar shock tóxico.
- Interesa conocer el tamaño de inóculo, ya que para provocar el cuadro clínico se requiere cantidad elevada de microorganismos en sangre, pues la infección requiere que las defensas del organismo sean rebasadas.
- Otra fuente importante de bacterias patógenas son las colecciones purulentas sin drenaje: abscesos, osteomielitis, empiemas, colecistitis.
- No podemos obviar la instrumentación intracirculatoria o manipulación de una zona séptica: sondas por vía urinaria o catéteres por vía central, marcapasos o prótesis valvulares son apenas unos ejemplos.
- También cabe tener en cuenta alteraciones estructurales de los vasos como son las lesiones del endotelio. El depósito de fibrina y plaquetas se ve favorecido cuando hay fístulas arteriovenosas o insuficiencia mitral, lo que permite que microorganismos poco virulentos generen infecciones localizadas en zonas intravasculares que evolucionan a sepsis.

- Por último es preciso incluir ciertos Factores propios del Paciente. Son más vulnerables para padecer bacteriemia, sepsis y shock séptico ancianos, cirróticos, diabéticos, pacientes con hemopatías graves, neoplasias, SIDA, portadores de catéteres (urinarios o intravasculares), sometidos a ventilación mecánica, inmunosuprimidos por corticoides o citostáticos, pacientes con nutrición parenteral prolongada.

La sepsis es la culminación de complejas interacciones entre los microorganismos infectantes y la respuesta inmune, inflamatoria y coagulativa del huésped. El uso racional de las dianas terapéuticas en la sepsis proviene de un buen manejo de los conceptos de fisiopatología.

La sepsis con disfunción orgánica ocurre en huéspedes con inadecuada respuesta a infecciones. La sepsis progresa cuando el huésped no puede detener o contener la infección primaria, lo que se relaciona con la tipología del microorganismo, la presencia de superantígenos, su virulencia, su reacción negativa frente a la opsonización y la fagocitosis, y su resistencia a diferentes antibióticos.

Las respuestas del huésped pueden ser innatas o adaptativas. Las innatas, que implican carga genética especial, responden rápidamente expresando receptores que reconocen moléculas específicas de los microorganismos invasores. El TLR-2 o "Toll-Like Receptor", reconoce el peptidoglicano de las

bacterias gram-positivas, mientras que TLR-4 reconoce lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas (7).

La unión de tales TLR a sus epítopes estimula la señalización intracelular generando incremento de la transcripción de citokinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa o TNF α y la Interleukina Beta 1 o IL β -1, al tiempo que también son reclutadas citokinas antiinflamatorias como Interleukina 10 o IL-10. Las moléculas proinflamatorias producen *up-regulation* de moléculas de adhesión celular en neutrófilos y células endoteliales. Los neutrófilos destruyen microorganismos, pero también dañan al endotelio por la liberación de proteasas y agentes oxidantes que aumentan la permeabilidad vascular, que se manifiesta con edema rico en proteínas en pulmones y otros tejidos (8).

A contrario sensu se ha informado que el tratamiento con Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) puede extender la sobrevida de pacientes sépticos (9, 10).

Simultáneamente, por metabolización del aminoácido arginina, el endotelio libera Óxido Nítrico (NO), potente vasodilatador que lleva a la hipotensión con aumento de la permeabilidad vascular, lo que conduce a shock séptico y a distrés respiratorio. Se ha demostrado que el endotelio juega un papel fisiopatogénico crucial en estas patologías.

Por otra parte en la sepsis circulan células endoteliales por el torrente sanguíneo, cuya concentración va de la mano con la gravedad del cuadro. Es

decir que nos encontramos frente a daño endotelial generado por la respuesta inflamatoria (11).

Los microorganismos estimulan la respuesta inmune adaptativa humoral y celular que amplifica la respuesta innata, y a partir de ese momento los linfocitos B liberan inmunoglobulinas (IG) que se ligan a microorganismos. Acto seguido células presentadoras de antígenos facilitan la entrega de las IG a los neutrófilos y Natural Killers quienes finalmente destruyen a los invasores patógenos. Los neutrófilos liberan además proteasas y oxidasas generando injuria tisular. Los linfocitos T Helper-1 segregan las citokinas proinflamatorias Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), interferón Gama (IF- γ) e Interleukina 1 (IL-1) mientras que los linfocitos T Helper 2 liberan las citokinas antiinflamatorias Interleukinas 4 y 10 (IL-4 e IL-10) (12). Durante la sepsis severa disminuyen los niveles de linfocitos B, linfocitos CD 4, otros linfocitos y células dendríticas, llevando a anergia. La caída de células B provoca un descenso concomitante de anticuerpos, la de los linfocitos CD 4 disminuye la activación de macrófagos e interfiere con la presentación de antígenos por deficiencia de células dendríticas (9). Se ha postulado que la inhibición de la apoptosis de linfocitos, con mejora de su función, podría aumentar la chance de sobrevivida (13,14).

La intervención farmacológica sobre estos agentes ha dado resultados muy diversos y a menudo contradictorios, pero las respectivas investigaciones siguen desarrollándose en muchos centros.

Por ejemplo, en el estudio MONARCS (Monoclonal Anti-TNF, A Randomized Controlled Sepsis Trial) se describió una leve reducción de la mortalidad en pacientes tratados contra ese target, lo que frenó la respuesta inflamatoria en una de sus cascadas (15).

También se ha buscado definir propiedades pronósticas y determinar la correspondiente severidad patogénica, en función de las concentraciones de TNF- α . Para Meduri y col, cifras elevadas de TNF- α predicen mortalidad (16). En cambio, De Freitas y col. (17) no han encontrado relación entre la mortalidad y las cifras de esta citokina. Sin embargo su Receptor Tipo I predice tanto severidad como mortalidad en agudo en la sepsis. Estos últimos autores sugieren que dichas moléculas están relacionadas con la apoptosis, la cual sería responsable del fracaso multiorgánico.

Otras citokinas también han sido objeto de estudio, como IL-1 e IL-6, que se encuentran elevadas en sepsis. Valores superiores a 400 pg/ml de IL-1 e IL-6 en el Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo predicen baja supervivencia, tanto como su persistencia elevada a lo largo del tiempo (16). Investigaciones realizadas utilizando el Antagonista Recombinante de los Receptores de IL-1, muestran que éste tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad dependiente de la dosis (18, 19).

Sin embargo otros no objetivan mejoría atribuible a ese fármaco (20).

Bozza y col. hallaron concentraciones mayores de IL-1- β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, Interferón Gama, Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 (MCP-1) y TNF- α en pacientes con shock séptico al compararlos con pacientes con sepsis severa, demostrando así una vez más la utilidad del índice de severidad de las citoquinas. En este mismo estudio de IL-1- β , IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1 y el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) predijeron mortalidad temprana (menor a 48 horas) mientras que IL-8 y MCP-1 lo hicieron a los 28 días (21).

Por otra parte se ha cuantificado la interleukina-18 con resultados que además de predecir mala evolución, podría discernir bacteriemias por Gram positivos de aquellas bacteriemias por gérmenes Gram negativos, incrementando el arsenal diagnóstico actual. Su neutralización a través de la inhibición de la caspasa-1 o un inhibidor directo de la IL-18 parece prometedor en el tratamiento de la Respuesta Inflamatoria de los pacientes con sepsis (22).

En la fisiopatogenia de la sepsis es por lo general remarcable cierto incremento de los factores procoagulantes y decremento de los anticoagulantes.

Los lipopolisacáridos estimulan a las células endoteliales para producir *up-regulation* de factores tisulares, activando la coagulación, formando fibrina a partir del fibrinógeno, generando trombos y amplificando el daño.

Los factores anticoagulantes, Proteína C, Proteína S y Antitrombina III frenan parcialmente la coagulación. Se reconoce una cascada integrada por Trombina alfa, que se liga a la Trombomodulina para activar la Proteína C en las células endoteliales. Esta Proteína C activada inhibe a los factores V-1 y VII-1 y bloquea la síntesis del inhibidor del activador del Plasminógeno, además de disminuir la apoptosis, la adhesividad de leucocitos y la síntesis de citokinas.

Se han realizado numerosos ensayos con Drotecogin Alfa (Proteína C Activada) mostrando la mayoría de ellos un efecto beneficioso sobre la mortalidad, en casos con indicación formal (23, 24, 25). La terapéutica con Antitrombina III no ha mejorado la sobrevida a corto plazo, e incluso aumenta el riesgo de hemorragia asociado a heparina (26).

El lipopolisacárido y el TNF- α frenan la síntesis de Trombomodulina y del Receptor para Proteína C en células endoteliales e incrementa la síntesis del inhibidor del Activador del Plasminógeno, lo que lleva en la sepsis a un estado procoagulante.

Estas respuestas pueden ser extendidas durante la isquemia (shock) y la hipoxia (daño pulmonar – SDRA) mediante la liberación del inhibidor del activador de Plasminógeno y factores tisulares.

Los mecanismos moleculares mencionados se manifiestan en forma florida y generan respuestas patológicas del huésped a la infección. Su expresión más grave es el Shock Séptico, que ya ha sido definido. En el Shock Séptico suelen

distinguirse dos fases: la primera se denomina shock vasoconstrictor o “frío”, en el cual existe gasto cardíaco con resistencias periféricas altas y se observa con mayor frecuencia en pacientes hipovolémicos. Tales pacientes pueden mantener la Presión Arterial en cifras normales gracias a la vasoconstricción, a expensas de la redistribución de flujo de sangre, del incremento de la permeabilidad capilar y el balance negativo de líquidos en función del aporte inadecuado y del aumento de las pérdidas insensibles (27); Cuando se restaura el volumen plasmático con líquidos, aparece vasodilatación con disminución de las resistencias periféricas merced a los siguientes mecanismos:

a- taquifilaxia a la actividad de las aminas biógenas, que disminuye la sensibilidad del músculo liso vascular a las catecolaminas,

b- producción baja o ineficaz de glucocorticoides, los cuales pueden provocar up-regulation de receptores adrenérgicos vasoconstrictores alfa-1,

c- incremento de la síntesis de adrenomodulina, molécula vasodilatadora que aumenta el flujo plasmático renal e inhibe la síntesis de aldosterona,

d- liberación de óxido nítrico, (NO) potente vasodilatador al que ya se hizo referencia y principal mediador de la caída de las resistencias vasculares periféricas,

e- respuestas baroreflejas anormales que aumentan los niveles de vasopresina circulante y generan depleción de las reservas de vasopresina neurohipofisiaria,

f- liberación de PAF (Factor Activador de Plaquetas),

g- activación de los canales de potasio ATP-dependientes en las células musculares lisas debido a hipoxia y generación de lactato,

h- aumento de las concentraciones plasmáticas de bradikinina, vasodilatador e hipotensor peptídico derivado del bradikininógeno que es una α_2 globulina específica plasmática y que se caracteriza porque aumenta la permeabilidad capilar.

En la vasodilatación inducida por inflamación, existen niveles elevados de moléculas vasoconstrictoras (Noradrenalina, Adrenalina, Angiotensina II), cuya eficiencia está disminuida, lo que obliga a administrar hidrocortisona y/o vasopresina para potenciar el estímulo vasopresor de las catecolaminas (25). El balance entre las moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras y la regulación del tono vascular se esquematizan en la Figura 2.

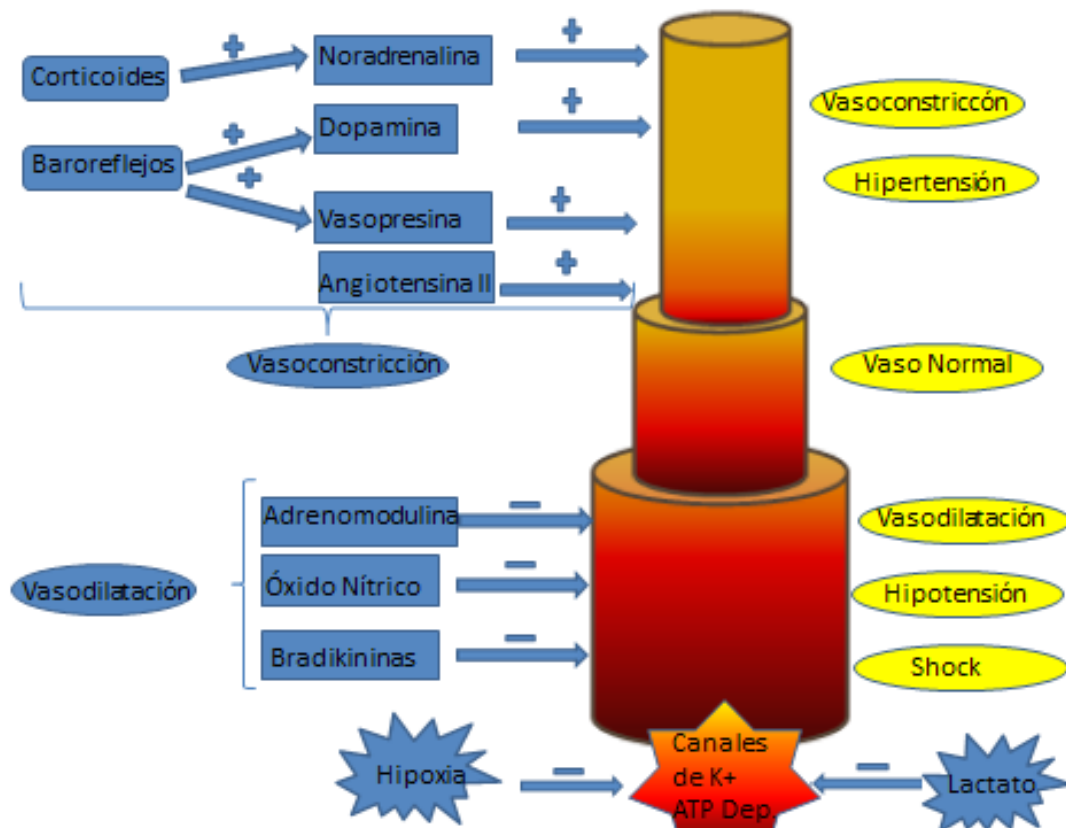


Figura 2 – Moléculas que regulan el tono vascular en pacientes sepsis y sus consecuencias clínicas.

Además de los criterios mencionados para sepsis, sepsis severa y shock séptico, los pacientes con estos síndromes tienen manifestaciones muy diversas en todos los órganos de la economía, a saber:

a- Sistema Nervioso Central: la alteración más frecuente que se observa es la anomalía del rendimiento cognitivo, especialmente en el anciano, que se recupera *ad integrum* una vez resuelto el cuadro pero que conlleva un mal pronóstico. Los signos focales y las convulsiones no son frecuentes.

b- Eje Hipotálamo-Hipófiso-Suprarrenal: Se altera la variabilidad circadiana de hidrocortisona, leptina, IL-6, entre otras hormonas. La vasopresina se eleva inicialmente para luego descender y mantenerse baja durante todo el cuadro (por depleción del péptido). Algunos agentes (meningococo, bacilo de Koch, Citomegalovirus, Histoplasma capsulatum) pueden producir “*per se*” insuficiencia suprarrenal absoluta por isquemia-necrosis o hemorragia.

En pacientes con shock séptico existe una respuesta adrenal inadecuada, aunque los criterios para diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa son controvertidos. Las principales manifestaciones de la insuficiencia suprarrenal son hipotensión con hiponatremia, hiperkaliemia, hipoglucemia, eosinofilia, náuseas, vómitos, sed, astenia, anorexia, mareos, hiperpigmentación cutánea.

c- Aparato Cardiovascular: disminuyen las fracciones de eyección de ambos ventrículos y aumentan sus volúmenes telediastólicos, con incremento de frecuencia y gasto cardíaco, cuadro generalmente reversible una vez resuelta la infección, aunque en algunos pacientes suele persistir disfunción miocárdica remanente.

d- Aparato Respiratorio: la alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación es la alteración más precoz y más frecuente en pacientes con sepsis.

La Lesión Pulmonar Aguda (LPA o *ALI –Acute Lung Injury*) es diagnosticada cuando existe una PAFI menor a 300 e infiltrados pulmonares alveolares bilaterales en la radiografía de tórax.

El Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es una entidad clínica grave, caracterizada por PAFI < 200 e infiltrados bilaterales alveolares. Deben descartarse siempre neumonías o insuficiencia cardíaca. Los infiltrados pulmonares son secundarios al incremento de la permeabilidad capilar pulmonar, con traspaso de agua y proteínas hacia los alvéolos.

Éstas últimas decantan y generan fibrosis a ese nivel (“pulmón duro”). Lo que produce edema pulmonar por el aumento de la permeabilidad capilar sin incremento de la presión hidrostática. En el SDRA la presión capilar pulmonar es normal, característica evidenciable mediante la colocación de un catéter de Swan Ganz en casos complejos y de difícil diagnóstico, ya que el mismo se sitúa en la arteria pulmonar y mide la presión a ese nivel, e insuflando el balón en ese extremo podemos estimar la presión en cuña, la cual en la insuficiencia cardíaca izquierda está incrementada y en el distrés permanece normal.

e- Aparato Urinario: las manifestaciones clínicas van desde proteinuria leve hasta anuria, hiperpotasemia y alteración marcada del medio interno. La hipovolemia, la hipotensión, la vasoconstricción renal y los fármacos nefrotóxicos son los principales responsables del fallo renal. Además las citocinas y la hiperactividad adrenérgica contribuyen a empeorar dicho cuadro.

f- Aparato Gastrointestinal: la hipovolemia, el shock y la disfunción miocárdica contribuyen al hipoflujo visceral, que se puede manifestar permitiendo la translocación bacteriana. En aquellos pacientes con alteración deficitaria de la conciencia es frecuente la aspiración del contenido gástrico lo que genera neumonías por broncoaspiración. Por otro lado el estrés presente en la sepsis provoca gastritis erosiva y úlcera péptica, con las complicaciones que ello conlleva, como hemorragia digestiva y perforación de víscera hueca. Por último es de frecuente aparición el íleo, sobre todo en pacientes con shock, aunque suele revertirse en dos o tres días.

Actualmente se recomienda seguir el protocolo de Rivers et al (29). El manejo temprano de la Sepsis Grave/Shock Séptico incluye monitorizar los signos vitales y la saturación de oxígeno en forma permanente, tener un acceso venoso central para el manejo de los líquidos y medición constante de la presión venosa central. Además del soporte hemodinámico se aconseja hacer frente a los microorganismos etiopatogénicos con antibióticos bactericidas de amplio espectro, guiándose por la sospecha clínica del foco infeccioso si no hay datos confirmatorios de laboratorio, sobre espectro y sensibilidad o resistencia del o los gérmenes responsables. Si fuere posible objetivar la infección en un sitio determinado se deberá recurrir a él o los antibiótico/s indicados para los gérmenes involucrados.

Aun así estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos y no en estricta evidencia médica (30). Los objetivos hemodinámicos varían en

los distintos estudios, e incluso existe bibliografía que no incluye éstos objetivos. Las variaciones principales de dichos objetivos son:

1. Presión arterial media versus presión arterial sistólica: Si bien no hay evidencia, es generalmente aceptado por expertos que la presión arterial media sería más fidedigna en vistas a evaluar la perfusión tisular, principal “*target*” del manejo temprano de la sepsis.
2. Presión venosa central versus saturación venosa mixta versus presión “en cuña” o capilar pulmonar*. La utilidad de estos tres parámetros aún continúa en discusión, si bien no cabe duda que disponer de los tres a la vez debiera brindar información muy valiosa para las primeras horas (“golden hours”).

*La presión venosa central estima la cantidad de líquido intravascular y puede verse afectada entre otras variables por hipoalbuminemia, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, fallo del ventrículo derecho, embolia pulmonar, entre otros. La saturación venosa mixta es la saturación de oxígeno extraída de la arteria pulmonar; brinda información indirecta del gasto cardíaco, ya que si es menor a 65 % (70 % según algunos autores) se deduce que además de vasodilatación y shock por la sepsis misma existe un fallo cardíaco asociado, lo cual cambia la conducta en cuanto a tratamiento (inotrópicos versus vasopresores). La presión capilar pulmonar es una medición que aporta información acerca de la funcionalidad de ambos ventrículos y las resistencias tanto pulmonares como sistémicas. Además el catéter de Swan Ganz permite

estimar por termodilución el gasto cardíaco. Los nuevos equipos de monitoreo hemodinámico miden el gasto cardíaco en vivo y en directo.

Los esquemas antibióticos se deben aplicar precozmente en función de la sospecha del foco infeccioso, lo que implica administrarlos antes de transcurridas 6 hs a partir de la admisión, con el objetivo primordial de que sea dentro de la primera hora.

Esquemáticamente (31):

a- si el foco es pulmonar se deben asociar Moxifloxacina o Azitromicina (a) con Ceftriaxona o Ceftazidima para los pacientes infectados en la comunidad, e Imipenem/cilastatin para los pacientes que adquirieron infecciones en el hospital;

b- de ser abdominal la fuente de la infección el tratamiento recomendado es Imipenem/cilastatin o Piperacilina/Tazobactam asociados o no a un Aminoglucósido y Anfotericina B, si fuere requerida;

c- para infecciones de piel y tejidos blandos se deben asociar Vancomicina más Imipenem o Piperacilina/Tazobactam;

d- en los casos de infecciones del tracto urinario extra-hospitalarias los esquemas recomendados son Ciprofloxacina o Ampicilina más gentamicina. Si la infección es intrahospitalaria se debe indicar Vancomicina más cefepime;

e- para las meningitis se debe asociar Ceftriaxona con Vancomicina.

Se deben infundir líquidos en forma de soluciones parenterales (preferentemente cristaloides) para llevar la presión venosa central a 8-12

mmHg; Si la presión arterial media es inferior a 65 mmHg se deben administrar Vasopresores , preferentemente Noradrenalina (29).

Existe evidencia a favor del uso de cristaloides en lugar de coloides, habiéndose demostrado que éstos últimos incrementan el riesgo de insuficiencia renal en forma dosis dependiente (36). No se ha evaluado aún la seguridad y eficacia de gelatinas y albúmina.

En casos de anemia, se impone transfundir Glóbulos Rojos Sedimentados para elevar el Hematocrito por encima de 30. Los niveles de glucemia deben mantenerse entre 80 y 120 mg/dL. De ser necesario se debe instaurar infusión continua de insulina para lograr estos valores (32). Sin embargo la insulino terapia agresiva no ha disminuido mortalidad ni complicaciones en comparación con el control glucémico estándar. Además es perjudicial por las hipoglucemias que ocasiona, según los resultados hallados por el grupo NICE-SUGAR Study Investigators (36). Para evitar el incremento de la mortalidad con controles intensivos de las cifras de glucemia, se sugiere mantenerla por debajo de 180 mg/dl (36, 37).

Si la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (saturación venosa mixta) es menor que 70, con los demás parámetros normalizados, se debe asociar Dobutamina para mejorar el Volumen Minuto Cardíaco (29).

Cualquier absceso o colección purulenta debe drenarse y es preciso retirar los elementos invasivos sobre los cuales haya sospecha de colonización, como catéteres endovasculares, prótesis, tubos endotraqueales, catéteres urinarios o cualquier otro instrumento pasible de ser colonizado y potencial

fuente de infecciones. Siempre drenar: empiemas torácicos, artritis severas, pielonefritis, colangitis o abscesos abdominales. Además se debe debridar: fascitis necrotizantes, necrosis pancreáticas infectadas, infartos intestinales y mediastinitis.

La Ventilación Asistida disminuye la mortalidad al dar soporte y protección pulmonar, ya que, como ya se mencionó, la sepsis genera daño pulmonar y distrés (Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo-SDRA). Sin embargo se produce apertura y cierre de alvéolos con alteraciones de la ventilación / perfusión e inestabilidad hemodinámica sobreagregada, por lo que actualmente se recomienda el uso de Presión Espiratoria Final Positiva (PEEP), con volúmenes bajos y maniobras de reclutamiento alveolar. También el decúbito prono puede ser una medida eficaz, aunque no ha demostrado disminuir la mortalidad.

Todavía el tratamiento con corticoides sigue siendo controversial pues: mientras algunos estudios apoyan su uso otros no muestran cambio en la mortalidad. El test de la corticotropina para revelar insuficiencia adrenal puede dividir las aguas en pacientes con insuficiencia y aquellos que no la tienen, ya que los primeros se benefician con glucocorticoides a bajas dosis en ciclos cortos (33, 34, 35). Aun así los corticoides mejoran la respuesta de los vasopresores, disminuyendo los días de administración de los mismos y las dosis, además de ser indicados para el Distrés Respiratorio Agudo.

Recientemente se han hallado algunas moléculas que podrían tener inferencia diagnóstica y/o pronóstica en Sepsis. El Receptor Soluble Detonante

de Células Mieloides 1 (Soluble Triggering Receptor on Myeloid Cells 1 – sTREM 1) ha sido identificado como un nuevo marcador para predecir la gravedad de los pacientes que ingresan al departamento de emergencias con sepsis (38-39). Sin embargo otros autores sostienen que esta molécula y otras como CD 64 no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para el mismo diagnóstico de sepsis, a pesar de que su valor pronóstico esté en desarrollo (40-41). Por tal motivo la sTREM 1 continúa siendo estudiada, y se ha comparado su utilidad pronóstica con la Proteína C Reactiva y con la Procalcitonina, dando en los primeros ensayos resultados interesantes (42).

Se ha tratado de encontrar un marcador que diferencie la Respuesta Inflamatoria por infección de la Respuesta Inflamatoria por otras causas como pancreatitis, quemaduras u otros. Han hallado que la Procalcitonina es mejor marcador que la IL-6 y que la Proteína C Reactiva para diferenciar la infección (43). Además a la Procalcitonina ha sido de utilidad para evitar el sobreconsumo de antibióticos, según sus valores sean bajos, moderados o altos bajo el tratamiento antibiótico (44-45).

Con lo engorroso que resulta tener presente las moléculas hasta aquí mencionadas, cabe destacar que como índice pronóstico continúan siendo de gran utilidad los dos scores clínicos APACHE II y SOFA (46, 47, 48, 49), los cuales aplicados al mismo tiempo mejoran su índice pronóstico más que por separado (50). Se ha intentado atribuir valor pronóstico a la Proteína C Reactiva, pero hasta ahora los resultados no son concluyentes (51, 52, 53, 54).

Recientemente se ha publicado la utilidad de un panel de citocinas que incluyen Metaloproteasa 3 y 10, IL-1 y Eotaxina entre otros cuya validación se propone para ensayos clínicos (55).

OBJETIVOS

General: Relacionar la concentración de TNF alfa, IL-1, IL-6 y Óxido Nítrico con el índice de mortalidad en el período agudo durante la internación.

Específicos: Relacionar la concentración de TNF alfa, IL-1, IL-6 y Óxido Nítrico con:

- a) Desarrollo de distrés respiratorio;
- b) Desarrollo de Insuficiencia Respiratoria;
- c) Desarrollo de fallo renal;
- d) Uso de drogas inotrópicas o vasopresoras, así como la necesidad de ventilación mecánica;
- e) Días de internación;

f) Focos infecciosos confirmados o sospechados con los gérmenes aislados en los cultivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

“Una ciencia, realmente, es el método, y éste no es otra cosa que la lealtad racional al propósito que nos hemos fijado. Sin método, sin orden, sin voluntad, no es posible el genio, ni el triunfo” Decía William Saunders (1822-1900) – Botánico y paisajista estadounidense - escocés

1.- Población

Pacientes varones y mujeres mayores de 18 años con criterios clínicos y de laboratorio para sepsis, sepsis severa y shock séptico, que ingresaron por guardia central del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, o que estaban internados en salas de Clínica Médica, Terapia Intensiva, Terapia Intermedia, o

de post-cirugía del mismo nosocomio que desarrollaron tal cuadro, desde el primero de mayo de 2009 hasta el primero de mayo de 2010.

2.- Criterios de Inclusión

I) Para sepsis (Respuesta Inflamatoria debido a infección) se incluyeron 2 o más de los siguientes criterios (5):

- a) Temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C
- b) Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos por minuto
- c) Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ (presión arterial de dióxido de carbono) inferior a 32 mmHg
- d) Recuento de leucocitos superior a 12000 por mm³ o inferior a 4000 por mm³, o fórmula leucocitaria con más de 10% de formas inmaduras o jóvenes, todos debidos a una causa infecciosa documentada o sospechada.

II) Para el fallo multiorgánico se tomaron los siguientes parámetros (4):

-) Disfunción renal: volumen de orina menor a 30 ml/h, urea plasmática superior a 60 mg/dl o creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl, o aumento de ésta por encima de 0,5 mg/dl
-) Disfunción del Sistema Nervioso Central: alteración del estado mental en ausencia de enfermedad cerebro-vascular o demencia previa, o empeoramiento

del estado mental con respecto al previo, evidenciado por la escala de coma de Glasgow más el *mini mental test*

) Coagulación Intravascular Diseminada: recuento de plaquetas por debajo de 150.000 por mm³ o disminución mayor que el 25% del recuento previo, con tiempo de protrombina elevado, tiempo de tromboplastina parcial activado elevado o sangrado activo, evidenciado por la caída de hematocrito en 3 puntos asociado a un foco hemorrágico activo (melena, hematoquesia, hematemesis, hematuria, o cualquier otro foco evidenciable por la clínica o por métodos complementarios imagenológicos) en ausencia de fallo hepático o anticoagulación acompañado de disminución de los factores de coagulación.

) Disfunción Hepatobiliar: bilirrubina mayor que 2 mg/dL con elevación de la fosfatasa alcalina, de la gama glutamil transferasa o de las transaminasas más allá del doble de las concentraciones normales en ausencia de enfermedad hepatobiliar previa, más la disminución de la actividad protrombínica del plasma (menor al 50%) que no se corrige con vitamina K o la disminución de las concentraciones séricas de albúmina en ausencia de pérdidas renales de tal proteína.

) Injuria Pulmonar Aguda: PaO₂ menor que 70 mmHg (aire ambiente) o PAFIO₂ menor a 280, en ausencia de insuficiencia cardiaca descompensada o enfermedad pulmonar primaria como infecciones del tracto respiratorio inferior, embolia pulmonar o enfermedad intersticial pulmonar (Para fallo multiorgánico DEBIDO a infecciones del tracto respiratorio inferior se tomaron los criterios relatados en los puntos a, b, c y d).

III) Para el shock séptico se tomaron los siguientes criterios (4):

-) Tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg luego de una hora de adecuado aporte de líquidos, que incluye al menos cuatro mil (4000) mililitros de soluciones parenterales con cristaloides, llegando a presiones venosas centrales de al menos 12 milímetros de mercurio o catorce centímetros de agua, requerimiento de más de 5 $\mu\text{g}/\text{minuto}$ ($\text{microg}/\text{kg}/\text{minuto}$) de Dopamina o el uso de Noradrenalina
-) Volumen de orina inferior a 0.5 ml/kg de peso corporal por hora
-) Signos de hipoperfusión periférica en piel, como frialdad, cianosis y livedo reticularis.

Los Criterios señalados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 – Criterios para Sepsis, Sepsis Severa y Shock Séptico en humanos para esta tesis.

Criterios de Inclusión - Sepsis	Sepsis Severa	Shock Séptico
T° > 38 °C o < 36 °C	Disfunción Renal	Hipotensión refractaria a fluidos
FC > 90 lat/min	Disfunción del SNC	Necesidad de Vasopresores
FR > 20 o pCO2 < 32 mmHg	Coagulación Intravascular Diseminada	Volumen de Orina < 0,5 ml/kg/hora
Leucocitos > 12000, < 4000 o 10% formas inmaduras	Disfunción Hepatobiliar	Hipoperfusión periférica
	Injuria Pulmonar Aguda	

Además se debió documentar el foco infeccioso, sea por:

a) dolor lumbar con puño-percusión positiva más sedimento de orina con leucocitos , piuria y/o gérmenes o urocultivos positivos;

b) dolor torácico, tos, expectoración productiva y/o disnea más alteraciones sugestivas de neumopatía infecciosa aguda en radiografía de tórax, ya sea típica, atípica o edema pulmonar no cardiogénico, este último considerado sólo ante la fuerte sospecha de síndrome del distrés respiratorio agudo más aislamiento de gérmenes en esputo;

c) punción lumbar con características macro y/o microscópicas sugestivas de procesos infecciosos más cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo;

d) hallazgos al examen físico compatibles con celulitis o cualquier infección a nivel cutáneo;

e) hallazgos al examen físico sugestivos de endocarditis infecciosa (soplo, esplenomegalia, signos en piel y faneras) acompañados de ecocardiograma compatible y hemocultivos positivos;

f) dolor abdominal y hallazgos al examen físico que sugieran diverticulitis, apendicitis o colecistitis, con métodos complementarios de imagen que confirmen tales sospechas (ecografía, tomografía, radiología convencional).

Para cualquier foco infeccioso es válido considerar hemocultivos positivos con clínica compatible y métodos complementarios que fortalezcan el diagnóstico. Cabe destacar que la negatividad de los cultivos de sitios estériles y la falta de un germen dominante en cultivos de sitios no estériles no excluye el diagnóstico de sepsis e infección.

Para determinar la afectación multiorgánica, el distrés respiratorio y el shock se realizó un seguimiento clínico diario y se hicieron exámenes de laboratorio de rutina: urea y creatinina, filtrado glomerular con orina de 24 hs, GOT (Transaminasa Glutámico Oxalacética), GPT (Transaminasa Glutámico Pirúvica), bilirrubina directa, indirecta y total, FAL (Fosfatasa Alcalina), GGT (Gama Glutamil Transpeptidasa), Albúmina, APP (Actividad Protrombínica del Plasma), KPTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado con caolín, citológico completo, plaquetas, Glucemia, Gases Arteriales con pH, pCO₂, pO₂, Bicarbonato, exceso de bases y Saturación de Oxígeno, Sodio, Potasio, Magnesio, Calcio, Fosfato y Cloro. Además se obtuvieron radiografías, ecografías, tomografías o cualquier otro método complementario según la sospecha clínica.

3.- Criterios de Exclusión:

a) Diabetes Mellitus tipo 1, 2, gestacional o cualquier hiperglucemia secundaria a causas conocidas que no sea la propia sepsis (Ej: pancreatitis crónica, administración de drogas hiperglucemiantes, etc)

b) Enfermedades del Tejido Conectivo en actividad, documentadas por signos de actividad clínica, serológica y/o radiológica

c) Insuficiencia cardíaca descompensada, según criterios de Framingham, hallazgos radiológicos en Radiografía de tórax y/o Ecocardiografía

d) Cáncer en actividad documentado por anatomía patológica, técnicas de imágenes, citología o determinación de marcadores tumorales

e) Insuficiencia renal crónica

f) Infección por HIV en estadio SIDA, documentado por serología positiva más recuento de CD 4 menor a 200, o enfermedad marcadora de SIDA

g) Sospecha de los anteriores o imposibilidad para descartar los mismos

h) Pacientes menores de 18 años

i) Falta de Criterios de Sepsis o Shock Séptico o enfermedad desconocida

j) Falta de Consentimiento Informado Firmado

4.- Consentimiento Informado

Todos los pacientes incluidos en el presente trabajo firmaron el respectivo consentimiento informado. Al respecto consideramos que la falta del mismo es criterio de exclusión. De no ser posible la firma del paciente, como en

los casos de personas con respirador, ancianos inválidos, estado de inconsciencia, se solicitó a los familiares o personas responsables por el mismo que firmaran el consentimiento. Aquellos pacientes que no pudieron firmar el consentimiento por su enfermedad y en los cuales no se presentaron personas responsables por el mismo, o éstas se negaron a firmar el consentimiento, no fueron incluidos en el protocolo.

Todos los estudios programados en este proyecto se realizaron de acuerdo a un protocolo aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

El modelo de consentimiento informado se encuentra en el apéndice de esta tesis.

5.- Muestras Biológicas

Las muestras de suero se obtuvieron centrifugando la sangre extraída de los pacientes al momento de admisión (sin tratamiento hospitalario) y 72 horas tras iniciar tratamiento (Incluyendo el esquema antibiótico, medicación de soporte, inotrópicos o vasopresores, la oxigenoterapia mas ventilación mecánica). Efectuadas las extracciones se dejaron coagular a temperatura ambiente y centrifugaron a 2500 G por diez minutos. Se separaron suero y sedimento en todas las muestras. Los sueros se conservaron en Freezer a -70 °C hasta el momento del análisis. Aquellas muestras que presentaron alteraciones, como hemólisis o fibrina, fueron descartadas y se obtuvo nueva

muestra. De no haber sido posible una nueva recolección por cualquier motivo el paciente fue excluido del protocolo.

6.- Determinación de TNF α , IL-1, IL6 y MMP3

Se realizó por ELISA según instrucciones del fabricante del kit (Amersham Biosciences): a-. Las muestras de sangre se dejaron coagular a temperatura ambiente e inmediatamente después se centrifugaron por diez minutos a 2500 G (dos mil quinientas revoluciones por minuto) y se separó el suero. b-. El centrifugado se almacenó a -70 °C para evitar pérdida de actividad biológica de las citokinas. c-. Se preparó un plato multiwells para permitir que se asentaran todas las muestras y estándares. d-. Se removieron los excesos de las tiras del borde del marco del plato multiwells y almacenaron en cubierta sellada. e-. Se agregaron 50 microlitros del anticuerpo a cada pozo que iba a ser usado. f-. Se agregaron 50 microlitros de la muestra (o control) por pozo, cubriendo con un adhesivo y se incubó 2 horas a temperatura ambiente (20-25°C). g-. Se aspiró y lavó cada pozo 3 veces, con micropipeta y solución buffer, aspirando y decantando. Luego del último lavado se removió cualquier remanente invirtiendo el plato sobre un papel absorbente estéril. h-. Se adicionaron 100 microlitros de solución HRP Streptavidina. i -. Se cubrió el plato con un adhesivo y se incubó por 30 minutos a 20-25° C. j-. Se repitió el lavado -. k-. Se adicionaron 100 microlitros de solución de sustrato de TMB

(cromógeno) en cada pozo y se incubó 30 minutos a 20-25° C. l-. Se agregaron 100 microlitros de solución “stop” a cada pozo. y se determinó la densidad óptica con un espectrofotómetro ajustado en 450 nm.

7.- Determinación de Óxido Nítrico (NO)

Se cuantificó por Fotocolorimetría según la reacción de Griess:

a-. Se diluyó 1 ml de NaNO₂ en 9 ml de Agua tridestilada o Millie Q.

b-. Con tal dilución se obtuvo NaNO₂ a 1000 micromolar y se efectuaron diluciones sucesivas con 100 µl, 50 µl de agua tridestilada o Millie Q más 50 µl extraídos de la dilución anterior, en cada pozo de una placa multiwells para obtener concentraciones conocidas en micromoles (µM): 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,8125; 3,91; 1,95; 0,97; 0,489 y 0,2445 en cada pozo, que se utilizarán como estándar para realizar la curva.

c-. En pozos diferentes se añadieron 50 µl cada muestra.

d-. Luego se agregaron 50 µl del reactivo de Griess y la placa se ubicó protegida de la luz.

e-. Por densidad óptica se leyó a los 30 minutos en espectrofotómetro a 450 nm.

8.- Determinación de Proteína C Reactiva

Las determinaciones se realizaron en la Fundación Para el Progreso de la Medicina, utilizando el equipo ADVIA 1200 (ADVIA Chemistry – Bayer HealthCare) por el principio Inmunoturbidimétrico potenciado por látex.

El reactivo de látex para wrCRP (Wide Range C Reactive Protein – Proteína C Reactiva de Rango Amplio) es una suspensión de partículas de látex de poliestireno uniformes recubiertas con anticuerpos anti-PCR. Al mezclar suero o plasma conteniendo PCR con el reactivo del látex se produjo un proceso de aglutinación generando aumento de la turbidez, la cual se midió a 571 nm. La concentración de PCR se estableció a partir de una curva de calibración. Los controles de calibración de este equipo se realizan cada 21 días, como estipula el fabricante con control de suero humano valorado para proteínas Lyphochek – Biorad.

9.- Otras determinaciones de Rutina

Se efectuaron : Citológico, urea, creatinina, filtrado glomerular de 24hs, glucemia, ionograma, proteinograma, coagulograma, hepatograma y gases arteriales, y por otra parte cultivos de fluidos estériles y no estériles: con liquido cefalorraquideo, hemocultivos, urocultivos, con secreciones respiratorias, punciones de abcesos, lavados broncoalveolares.

Tales estudios se llevaron a cabo en los laboratorios de guardia y Central del Hospital Nacional de Clínicas.

Estos laboratorios tienen 2 controles de Calidad a saber:

- a- Control de Calidad Externo: PEEC (Programa de Evaluación Externa de la Calidad) de la Fundación Bioquímica Argentina y CEMIC (Centro de Educación e Investigaciones Clínicas) Prog-BA (Programa Buenos Aires de Control de Calidad – Instituto Universitario CEMIC)
- b- Control de Calidad Interno diario intracorrida e intercorrida analítica según controles BIORAD - Lyphochek 1 - Lyphochek 2 para Química General y LiquiChek 1, 2 y 3 para marcadores cardíacos.

10.- Análisis Estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 15.1. Todos los datos se han expresado como **la media +/- error standard**. Las variables categóricas entre si se han analizado con Chi Cuadrado en tablas de contingencia, mientras que las variables numéricas se analizaron con el **test t de Student**. Para la comparación de más de dos variables se utilizó **ANOVA**. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos datos con una p menor o igual a 0,05 ($\alpha \leq 0,05$).

RESULTADOS

“El mundo exige resultados. No le cuentes a otros tus dolores del parto. Muéstrales al niño.”

Indira Gandhi (1917-1984) Estadista y política hindú.

Inicialmente el total de pacientes incluidos fue 63, pero por aparición en el seguimiento de factores relacionados con los criterios de exclusión, se eliminaron 15 pacientes, de modo que finalmente la muestra incluyó 48 pacientes. Hemos sido estrictos con los criterios de exclusión, ya que los mismos son causa “per se” de elevación de citokinas.

De los 15 excluidos, una paciente lo fue por Lupus Eritematoso Sistémico (diagnosticado durante la internación), cuatro por diagnóstico de HIV (todos detectados durante la internación) y diez pacientes por aparición de tumores.

De estos últimos la mitad (cinco) tuvo alta sospecha durante la internación llegando al diagnóstico anátomo-patológico ambulatorio.

En la otra mitad sospecha y diagnóstico acontecieron luego del alta en conexión con un episodio infeccioso. Los tumores de pulmón fueron los más frecuentes (seis en total). Hubo dos tumores de colon, uno de mama y uno de

cuello uterino. La exclusión de estos pacientes del protocolo implicó que en ellos no se efectuaran mediciones de citocinas ni seguimiento clínico.

La edad promedio de los 48 pacientes mencionados fue $61,93 \pm 2,47$ años, con rango entre 29 y 82 años. La distribución por género fue 54,2% mujeres (N=26) y 45,8% varones (N=22).

En la Figura 3 se muestra la frecuencia de los sitios de infección que originaron la sepsis en estos pacientes.

Distribución por frecuencias de los focos infecciosos de pacientes con sepsis

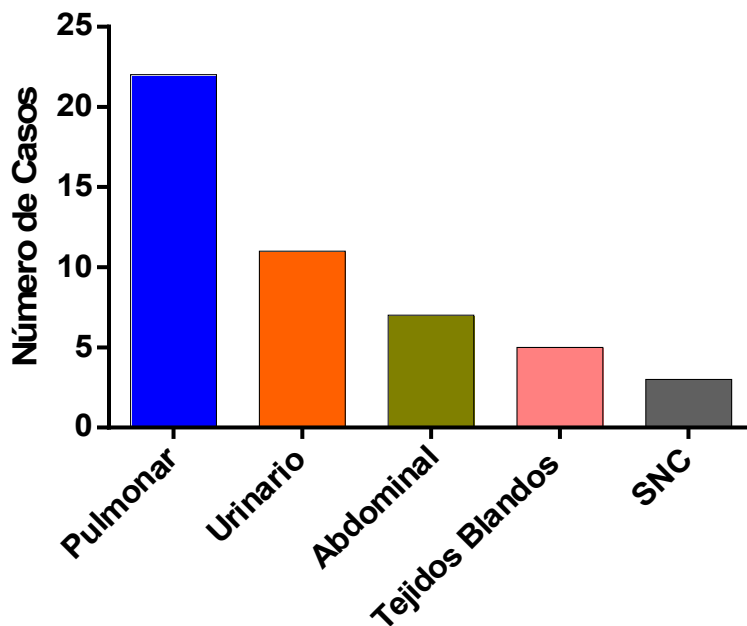


Figura 3 – Frecuencia absoluta de los sitios que originaron la sepsis en humanos

Por otro lado se aislaron gérmenes en 19 pacientes, circunstancia que se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 – Distribucion de frecuencias y porcentajes de los gérmenes aislados en pacientes con sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	29	60,4
Neumococo	8	16,7
Ecoli	5	10,4
Enterococo	2	4,2
Estafilococo	2	4,2
Klebsiella	1	2,1
Morganella	1	2,1
Total	48	100

De los 22 pacientes con diagnóstico de neumonía se aisló el neumococo en 7, es decir que en este trabajo el 31,81 % de los pacientes con neumonía con sepsis presentaron hemocultivos positivos (100% para neumococo).

Para neumonía con sepsis este porcentaje es relativamente bajo, atribuible a tratamientos antibióticos previos sea por terapias empíricas o automedicación.

El porcentaje de hemocultivos positivos para las infecciones urinarias (N=11) fue 54,54% (N=6). Hubo cuatro casos positivos para E.coli, uno para enterococo y uno para Klebsiella. En la mayoría de los casos se aislaron estos

gérmenes también de cultivos de orina, exceptuando un paciente en el que sólo en sangre se aisló E. coli.

FUNCION RESPIRATORIA: La figura 4 muestra el porcentaje de pacientes que ingresó en insuficiencia respiratoria.

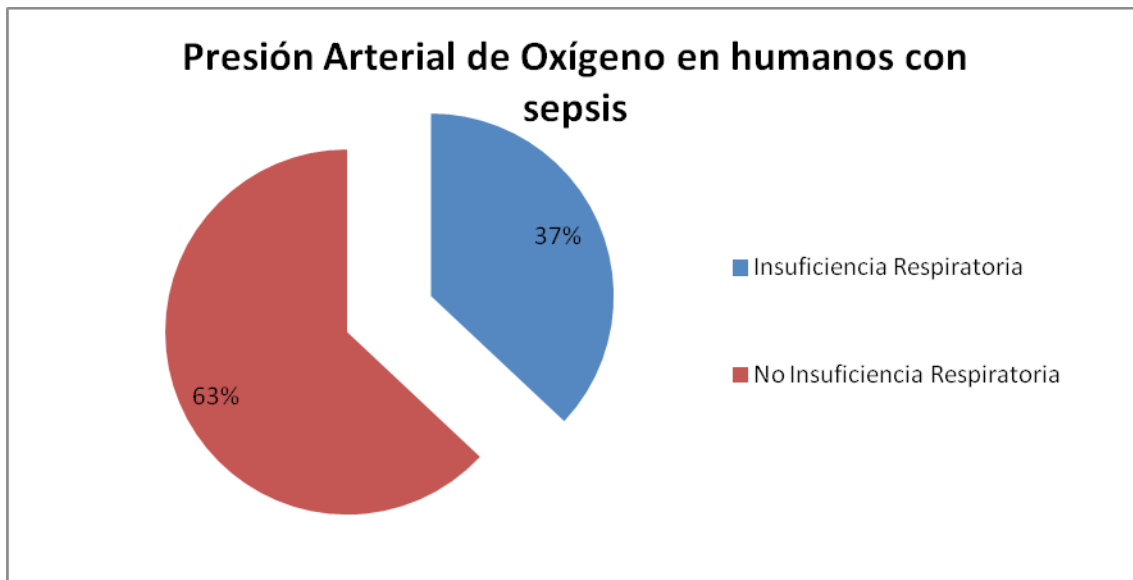


Figura 4- Porcentaje de pacientes que ingresaron con sepsis con y sin insuficiencia respiratoria.

Si sólo consideramos los 22 pacientes con Neumonía los resultados se invierten: El 63,6 % ($N=14$) presentó pO_2 menor a 60, mientras que el 36,4 % ($N=8$) ingresó con pO_2 por encima de ese valor de corte. Ello indica que la infección pulmonar afecta marcadamente la función respiratoria, lo que coincide con los registros internacionales. De los 26 pacientes con foco infeccioso no pulmonar, sólo 4 ingresaron con insuficiencia respiratoria,

condición que incide en la mortalidad, riesgo que se multiplica cuando el sitio de infección es el pulmón.

Se categorizó la Presión Arterial de Oxígeno medida en mmHg como se detalla a continuación:

- *pO2 menor a 40 mmHg*
- *pO2 entre 41 y 50 mmHg*
- *pO2 entre 51 y 60 mmHg*
- *pO2 entre 61 y 70 mmHg*
- *pO2 entre 71 y 80 mmHg*
- *pO2 mayor a 81 mmHg*

La tabla 4 muestra la distribución por frecuencias y porcentajes de estas subdivisiones.

Tabla 04 – Presión arterial de oxígeno categorizada en pacientes con sepsis.

	N	Porcentaje
pO2 menor a 40	3	6%
pO2 entre 41 y 50	4	8%
pO2 entre 51 y 60	11	23%
pO2 entre 61 y 70	12	25%
pO2 entre 71 y 80	7	15%
pO2 mayor a 81	11	23%
Total	48	100%

En la insuficiencia respiratoria la pO2 es inferior a 60 mmHg a nivel del mar; en la hipoxemia la pO2 fluctúa entre 61 y 80; El oxígeno en sangre arterial es normal cuando la pO2 es mayor a 81.

De ello se puede inferir que sólo el 23 % de los pacientes ingresaron con pO₂ normal, mientras que el 77 % tenía algún trastorno en su función respiratoria, (severa en el 37 % por Insuficiencia Respiratoria o leve en el 40% por Hipoxemia).

Solo dos de los 22 pacientes con Neumonía ingresaron con pO₂ superior a 81 mmHg. Los 20 restantes tenían su pO₂ fuera del rango normal. En dos casos la pO₂ variaba entre 71 y 80 mmHg, En cuatro pacientes la pO₂ estaba entre 61 y 70. En los demás la pO₂ fue menor a 60 mmHg.

FUNCIÓN RENAL: La Figura 5 muestra el porcentaje de pacientes con deterioro de la función renal en el momento del ingreso del paciente al Hospital.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica no ingresaron al protocolo.

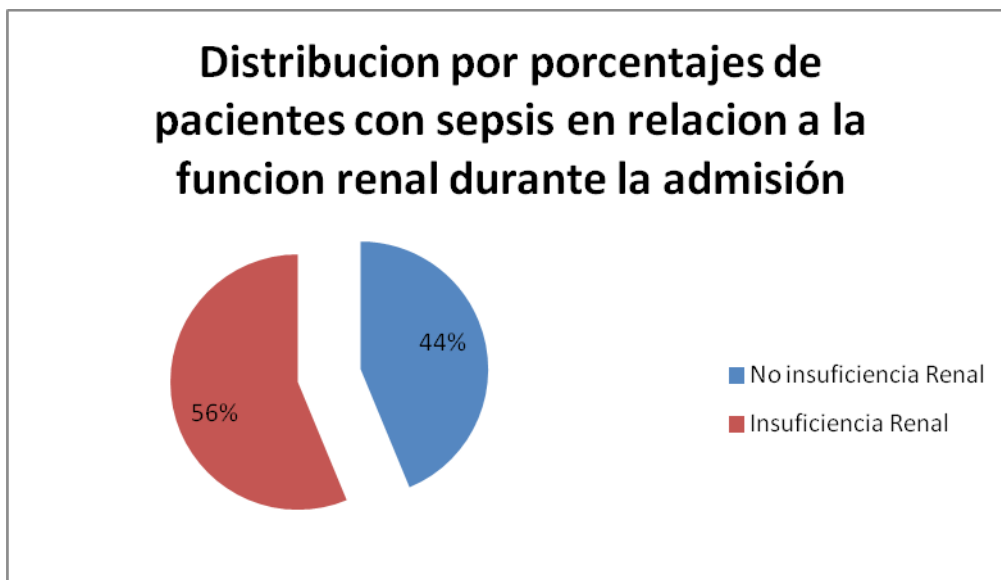


Figura 5- Función renal en pacientes con sepsis en la admisión al Hospital

TENSION ARTERIAL.- (TA): El 54,2 % de los pacientes ingresó con tensión arterial baja, considerando como tal a la tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg (N=26). El restante 45,8% ingresó con TA normal (N=22).

De los pacientes que ingresaron con hipotensión arterial, el 84% necesitaron inotrópicos para mejorar su estado hemodinámico, y por lo tanto no respondieron al aporte de volumen. Sólo el 16% respondió a la fluidoterapia.

La Figura 6 muestra el porcentaje de pacientes que requirió inotrópicos o vasopresores sobre el total de la muestra.

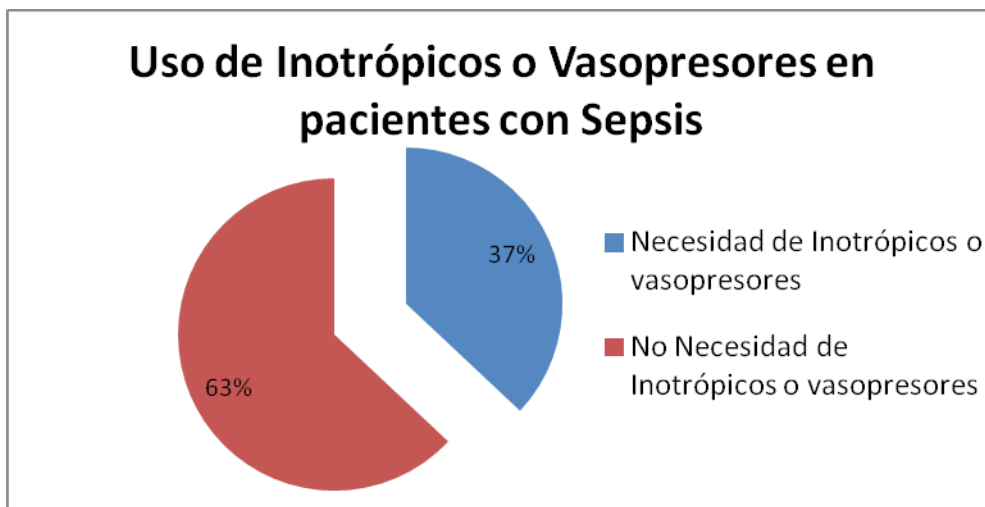


Figura 6- Porcentaje de necesidad de inotrópicos o vasopresores en pacientes con Sepsis

De los datos anteriores se infiere que el 37% ingresó en shock séptico, lo que no sucedió con el 63 % remanente. Ese dato es vital para evaluar los fallos orgánicos y la sobrevida.

Otro dato fundamental que como se verá más adelante trasciende a la sobrevivida es la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM). La Figura 7 muestra la necesidad de ARM en los pacientes con sepsis.

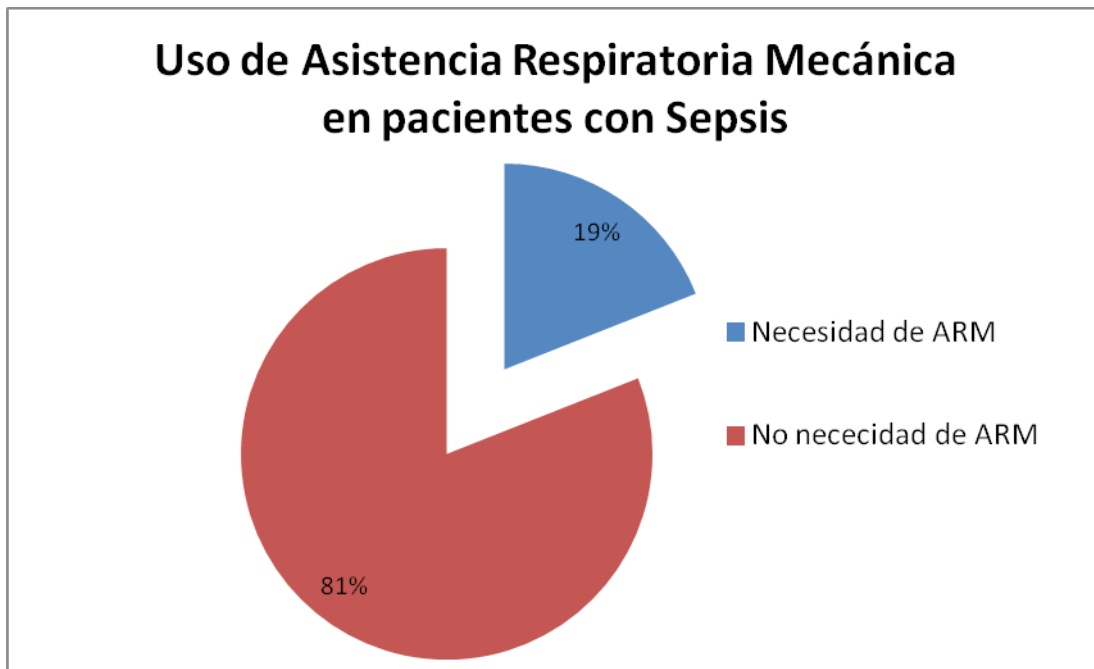


Figura 7- Necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica en pacientes con sepsis

En lo referente al fallo multiorgánico, la Figura 8 muestra el porcentaje de pacientes que padecieron este síndrome del total de la población.

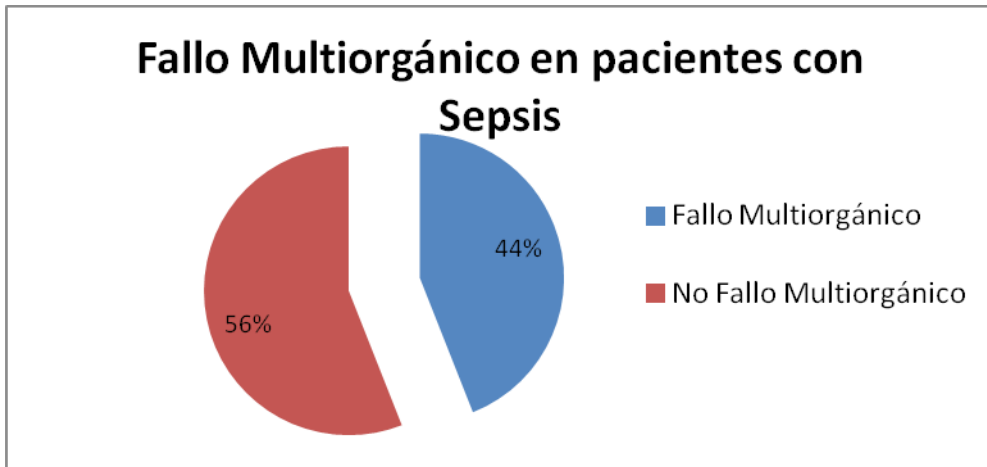


Figura 8 – Porcentaje de pacientes con Sepsis que desarrollaron fallo multiorgánico

MORTALIDAD.-

Se estudió la mortalidad general de los pacientes protocolizados, situación que se muestra en la Figura 9.

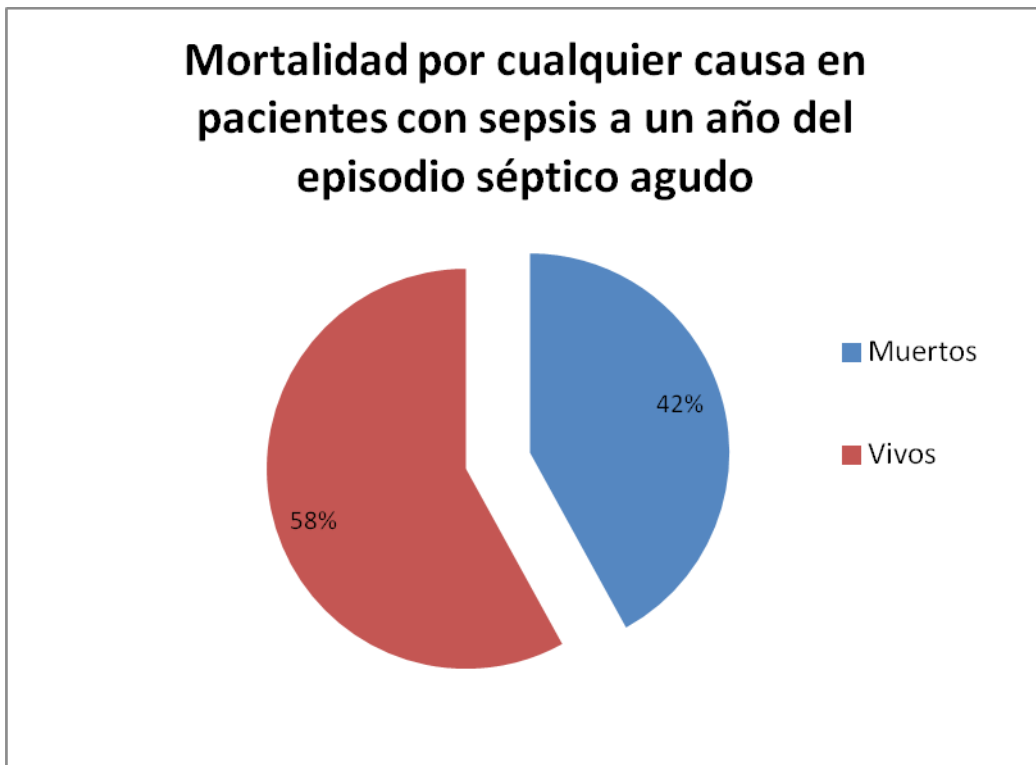


Figura 9 – Mortalidad General por cualquier causa en pacientes con Sepsis

Influencia de los parámetros clínicos sobre la mortalidad

Se evaluó la mortalidad en relación a los signos vitales. La frecuencia cardíaca se elevó más en aquellos pacientes que posteriormente fallecieron (*115,7±4,03 latidos / minuto*) frente a los que sobrevivieron (*105,39±2,72 latidos / minuto*). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,033$).

La frecuencia respiratoria de los pacientes que sobrevivieron fue *27,5 ± 1,3 respiraciones / minuto*. El promedio de frecuencia respiratoria en los

fallecidos fue $28,45 \pm 1,57$ resp ./ minuto. La respectiva diferencia no reviste significación estadística ($p=0,643$).

El promedio de la tensión arterial sistólica de los sobrevivientes fue $104,28 \pm 6,79$ mmHg, significativamente mayor que la de los que no sobrevivieron ($80,75 \pm 6,11$ mmHg). ($p=0,018$).

También se han registrado diferencias estadísticamente significativas al evaluar la tensión arterial diastólica. Se observa que el término medio en los vivos fue $60 \pm 4,21$ mmHg, y en los fallecidos de $39 \pm 6,36$ mmHg, ($p=0,006$).

La Figura 10 muestra la diferencia en la tensión arterial media entre los pacientes sobrevivientes y los que fallecieron.

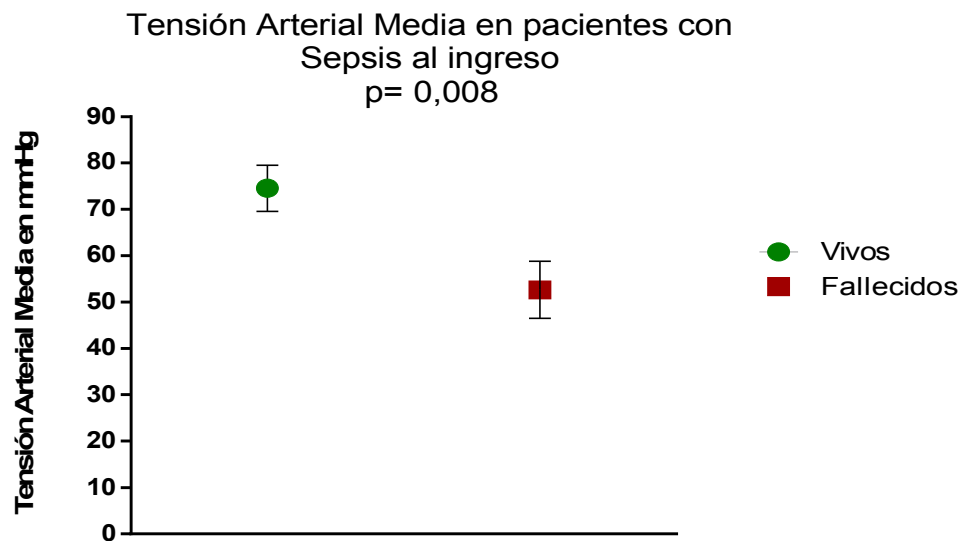


Figura 10 – Tensión Arterial Media en pacientes vivos o fallecidos con sepsis al momento de la admisión.

El registro de la temperatura no ha arrojado diferencias significativas.

También se compararon con la mortalidad parámetros de perfusión tisular y otros datos de laboratorio.

En nuestros resultados se advierte que los pacientes que fallecieron presentaron tendencia a tener pH más bajo ($7,37 \pm 0,022$) que los que sobrevivieron ($7,42 \pm 0,01$), pero tal diferencia carece de significancia ($p=0,056$). La determinación de bicarbonato no ha mostrado incidir sobre la mortalidad en este trabajo.

Sin embargo la presión arterial de oxígeno fue significativamente mayor en los pacientes que sobrevivieron, datos que se pueden observar en la Figura 11.

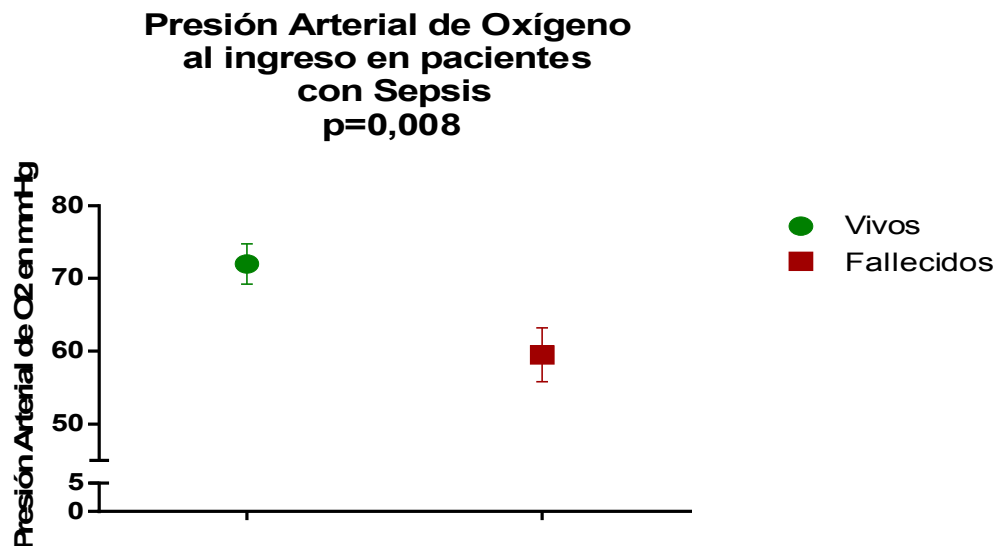


Figura 11 – Presión Arterial de Oxígeno en pacientes con Sepsis al momento de la admisión.

Se ha comparado el desarrollo de Insuficiencia Renal e Insuficiencia Respiratoria con la mortalidad. No se ha vislumbrado que la insuficiencia respiratoria influyera en la mortalidad mientras que los pacientes que desarrollan Insuficiencia Renal presenta repercusión estadísticamente significativa ($p=0,012$).

También se han valorado si las cifras de creatinina en plasma se correlacionan con la mortalidad, la figura 12 muestra este parámetro en vivos y fallecidos.

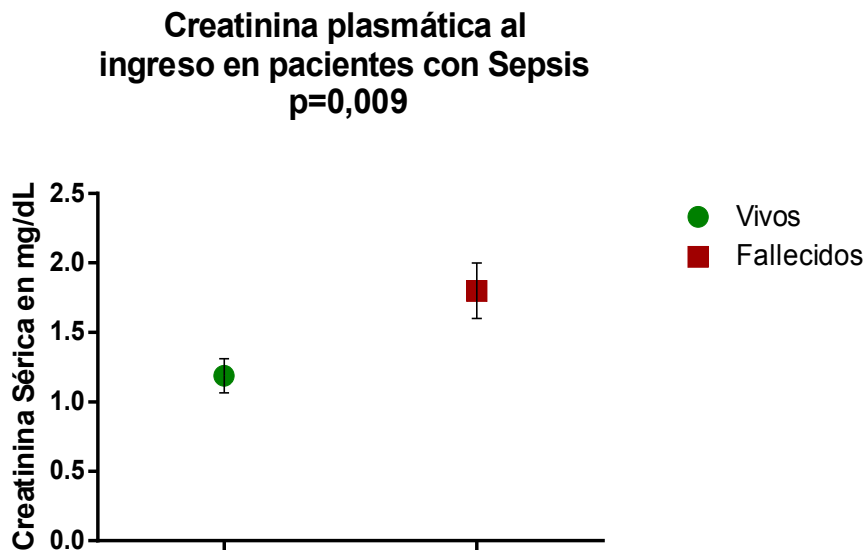


Figura 12 – Creatinina plasmática en el momento de la admisión en pacientes con Sepsis.

Cuantificación de las Citokinas y su Influencia sobre la mortalidad

Se compararon las medias de algunas citokinas de los pacientes que fallecieron con respecto a los que sobrevivieron.

El promedio el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α) en vivos y en fallecidos se muestra en la figura 13.

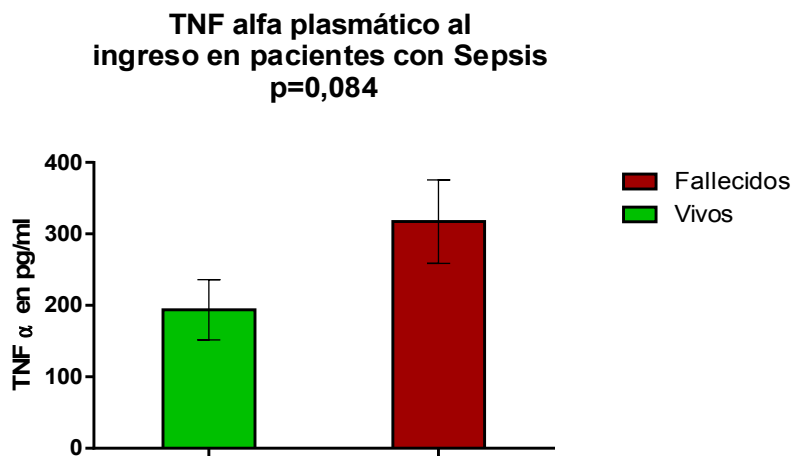


Figura 13- Media de TNF alfa en la admisión en pacientes con sepsis

Al cuantificar IL-1 se encontró significancia estadística entre los sobrevivientes y los fallecidos (Figura 14).

IL-1 plasmática al ingreso en pacientes con Sepsis
p=0,028

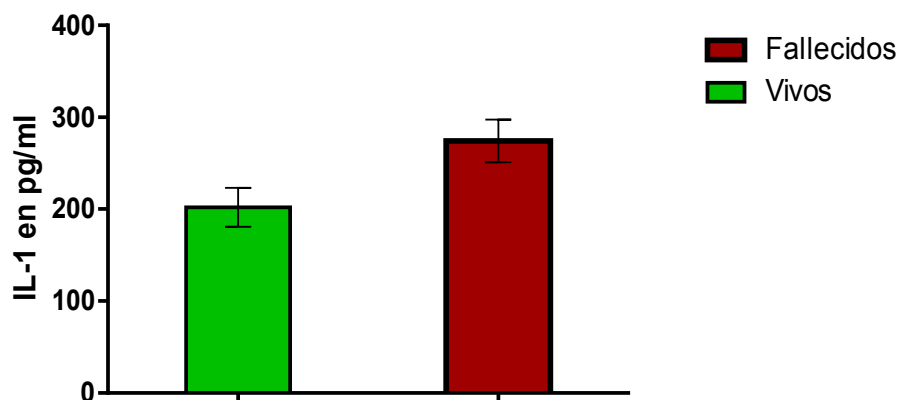


Figura 14 – Media de IL-1 en pacientes con Sepsis

El promedio determinado para Óxido Nítrico en los pacientes que fallecieron fue 255,84+/-6,77. A su vez los sobrevivientes, dieron un valor promedio de 238,14+/-6,46, cifra que carece de significancia estadística (p=0,071).

Se ha determinado IL-6 al ingreso, cotejando sus cifras con la mortalidad mediante el registro de las respectivas medias (Figura 15).

IL-6 plasmática al ingreso en pacientes con Sepsis
p=0,26

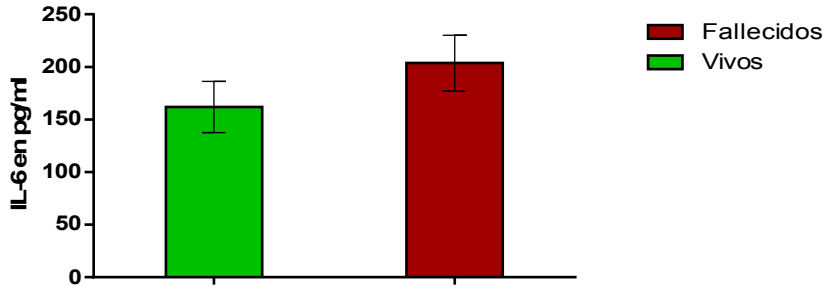


Figura 15 – Media de IL-6 en pacientes con Sepsis

Se midió al ingreso la concentración de Proteína C Reactiva cuantitativa y se compararon los pacientes que vivieron y los que murieron, lo que se representa en la figura 16.

PCR Cuantitativa plasmática al ingreso en pacientes con Sepsis
p=0,02

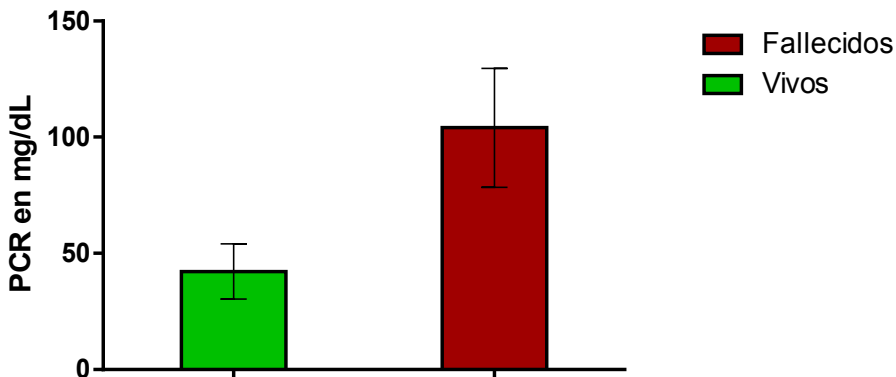


Figura 16- Media de PCR en pacientes con Sepsis

Por último se determinó MMP-3, encontrando en los sobrevivientes un promedio menor a los pacientes que murieron (figura 17).

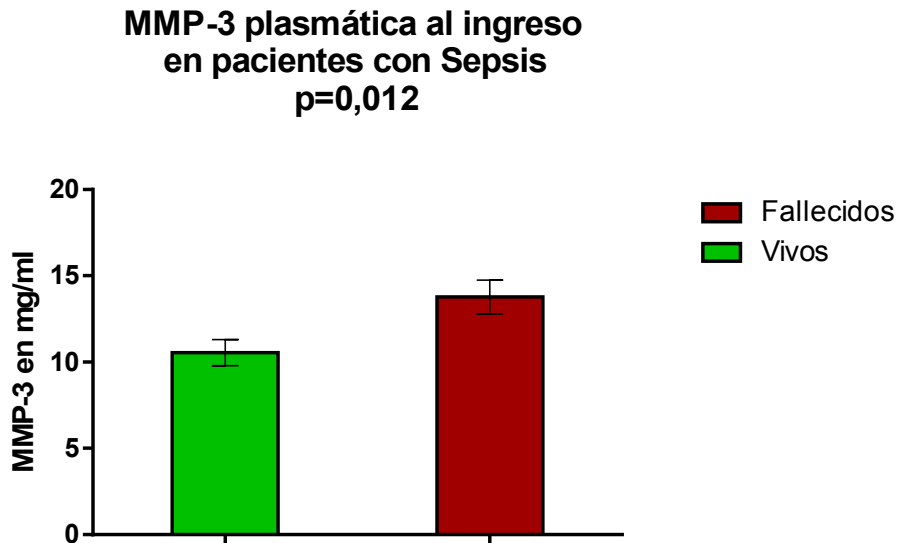


Figura 17- Media de MMP-3 en pacientes con Sepsis

Influencia de los parámetros Clínicos en la Evolución

Se han evaluado diversos parámetros clínicos y Scores de uso común en clínica médica y terapia intensiva con respecto a la evolución de los pacientes

La influencia de la edad sobre la mortalidad se registró en cifras significativas: El promedio de edad se muestra en la figura 18.

Edad en años en pacientes con sepsis
p<0,0001

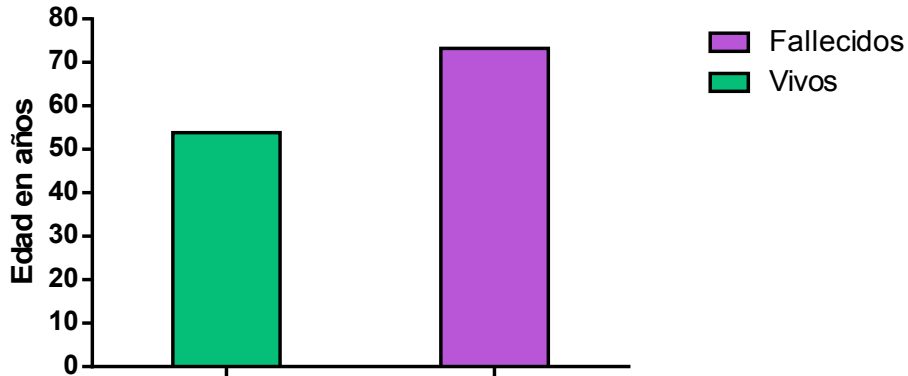


Figura 18 – Media de edad en pacientes con Sepsis

Analizando la Insuficiencia Respiratoria tomando como parámetro la PO2 al ingreso del paciente, no hemos obtenidos resultados significativos (Figura 19).

Mortalidad en pacientes con Sepsis e Insuficiencia Respiratoria
p=0,131

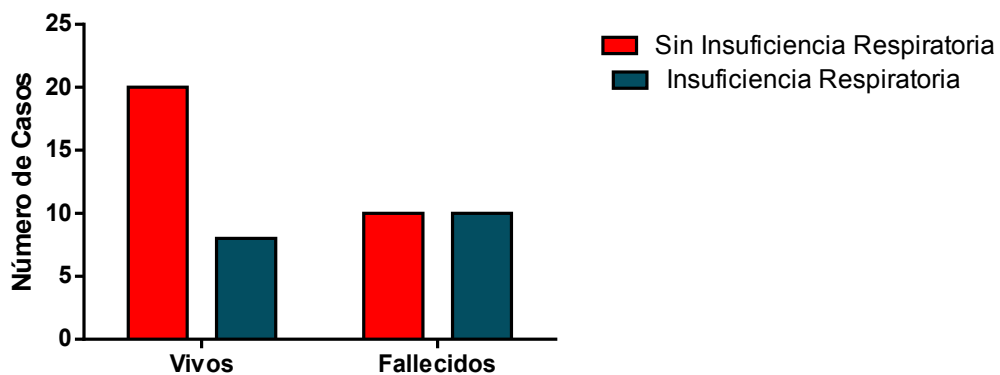


Figura 19 – Mortalidad de pacientes con Sepsis en relación a la Insuficiencia Respiratoria

Respecto a la mortalidad, tras emplear inotrópicos o vasopresores los resultados fueron significativos, ya que los pacientes que necesitaron inotrópicos o vasopresores fallecieron más que los pacientes que no necesitaron drogas vasoactivas (Figura 20).

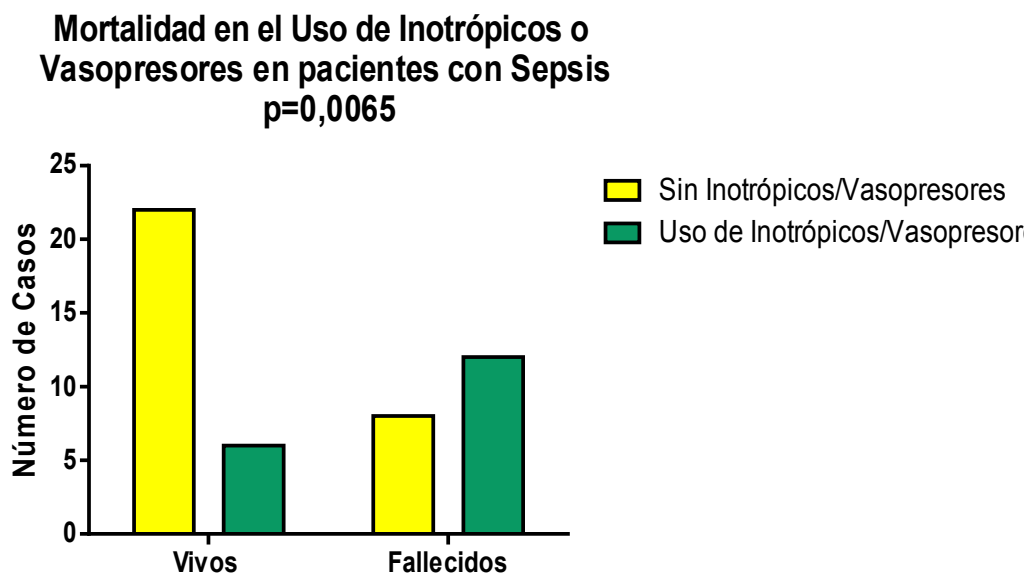


Figura 20 – Mortalidad de los pacientes con Sepsis en relación al uso de inotrópicos o vasopresores

También se ha analizado la influencia del uso o no de asistencia respiratoria mecánica sobre la mortalidad. Esa asistencia respiratoria incidió negativamente sobre la sobrevivencia de los pacientes (Figura 21).

**Mortalidad en pacientes con Sepsis y
necesidad de Asistencia Respiratoria
Mecánica al inicio
 $p < 0,0001$**

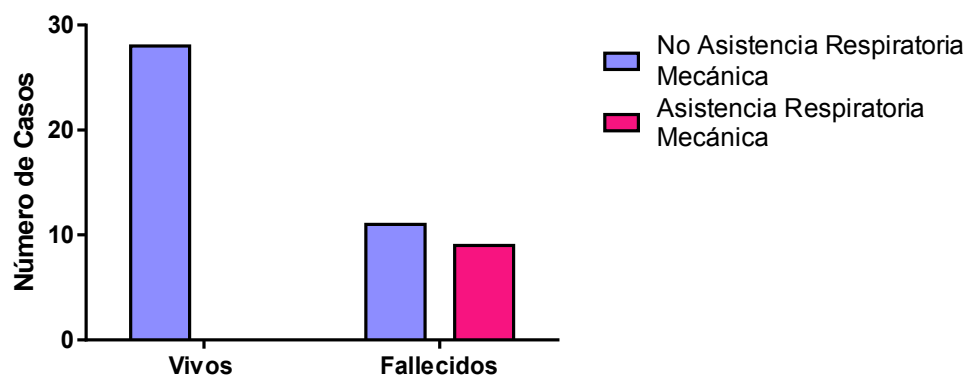


Figura 21- Necesidad de Ventilación mecánica al inicio en pacientes con Sepsis y su relación con la mortalidad

Se evaluó también la Insuficiencia Renal como predictor de mortalidad, como se muestra en la Figura 22.

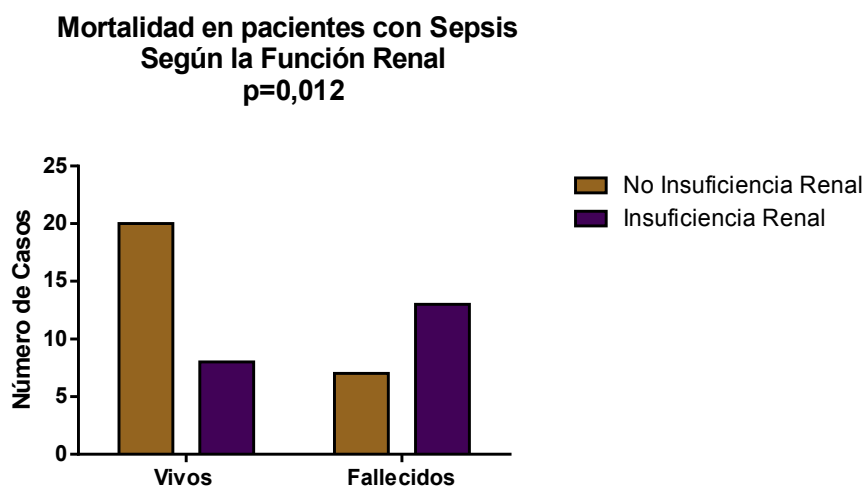


Figura 22 – Mortalidad en pacientes con Sepsis con y sin Insuficiencia Renal

Los pacientes en fallo multiorgánico llegan al óbito en proporción significativamente mayor (Figura 23).

**Mortalidad en pacientes con Sepsis
y la presencia o no de Fallo Multiorgánico**
p=0,00023

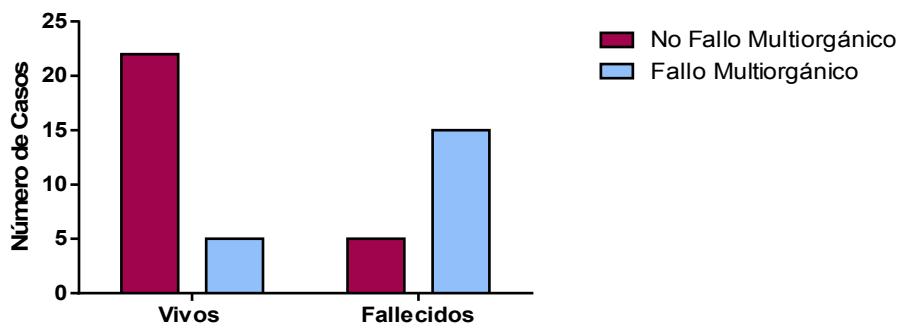


Figura 23 – Mortalidad en pacientes con Sepsis con y sin fallo multiorgánico.

Un dato clínico de especial significancia fue la alteración del Sistema Nervioso Central, que repercute significativamente sobre la mortalidad (Figura 24).

**Mortalidad en pacientes con Sepsis
y la alteración o no del SNC**
p=0,00061

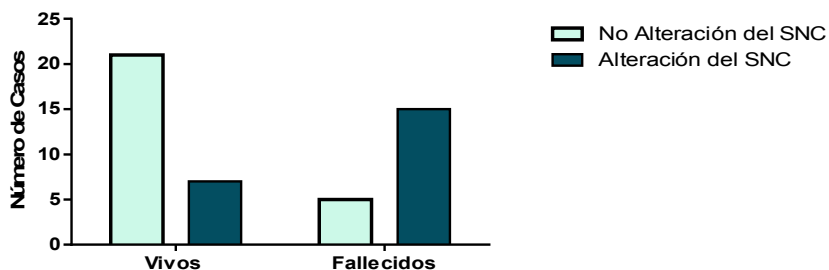


Figura 24 – Mortalidad en pacientes con sepsis con y sin disfunción del SNC

La figura 25 muestra como el Score de APACHE II también ha reflejado diferencias entre los pacientes sobrevivientes y los fallecidos.

**Media de Score APACHE II en pacientes con Sepsis en relación a la Supervivencia
p<0,0001**

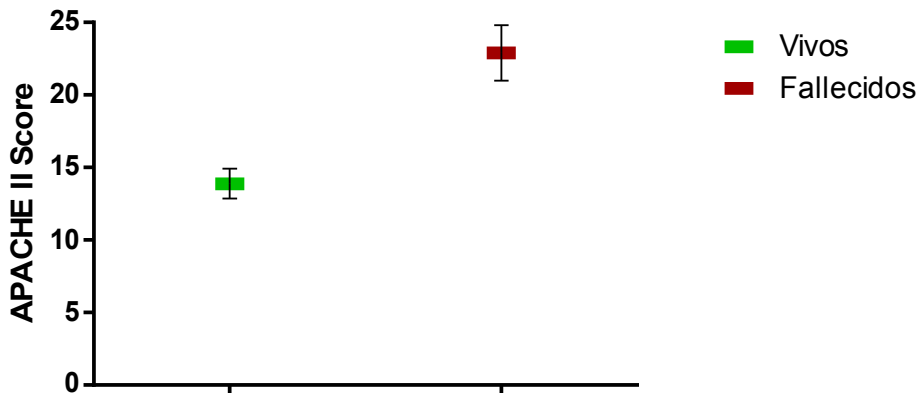


Figura 25 – Media de Score de APACHE II en pacientes con Sepsis

En el presente estudio, signos clínicos en piel sugestivos de alteraciones de la perfusión tisular como acrocianosis o *livedo reticularis*, así como tiempo de internación y número de esquemas antibióticos aplicados no parecen influir sobre la mortalidad. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad relacionadas con el sexo de los pacientes.

Cronovariación de las Citokinas

Evaluando los cambios en los niveles de las citocinas entre la hora “0”, (ingreso del paciente), y la hora 72, se hallaron resultados significativos que abarcan varias variables.

Sobre la mortalidad la variación del Factor de Necrosis Tumoral Alfa no aportó resultados estadísticamente significativos, como se muestra en la figura 26.

Variación del TNF alfa en pg/ml en plasma a las 72 hs en pacientes con sepsis (Respecto al ingreso)
p=0,27

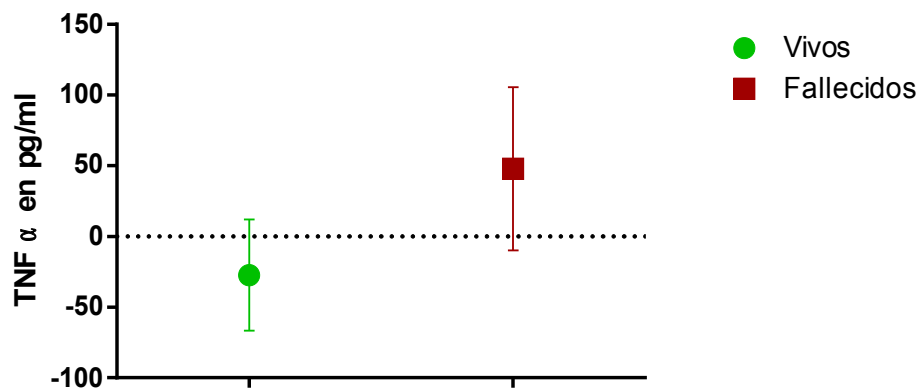


Figura 26 – Variación de las concentraciones de TNF alfa en pacientes con sepsis

Al cuantificar Interleukina 1 tampoco se hallaron diferencias con significatividad estadística: los pacientes fallecidos tuvieron en promedio un incremento de $20,93 \pm 14,23$ pg/ml y los pacientes que no fallecieron descendieron sus cifras en $27,05 \pm 24,90$ pg/ml en promedio ($p=0,078$), teniendo esta tendencia observada ninguna significancia estadística.

El Óxido Nítrico tampoco mostró significancia: los fallecidos incrementaron en $10,1 \pm 8,8 \text{ nm/ml}$, mientras que los sobrevivientes disminuyeron $3,5 \pm 7,8 \text{ nm/ml}$ ($p=0,275$).

Ahora bien, al comparar la variación de la Interleukina 6 se encontró que los pacientes que murieron tuvieron en promedio un incremento en las primeras 72 hs de sus cifras de IL-6, datos que se muestran en la figura 27.

Variación de IL-6 en plasma en pg/ml a las 72 hs con respecto al ingreso en pacientes con Sepsis
 $p=0,007$

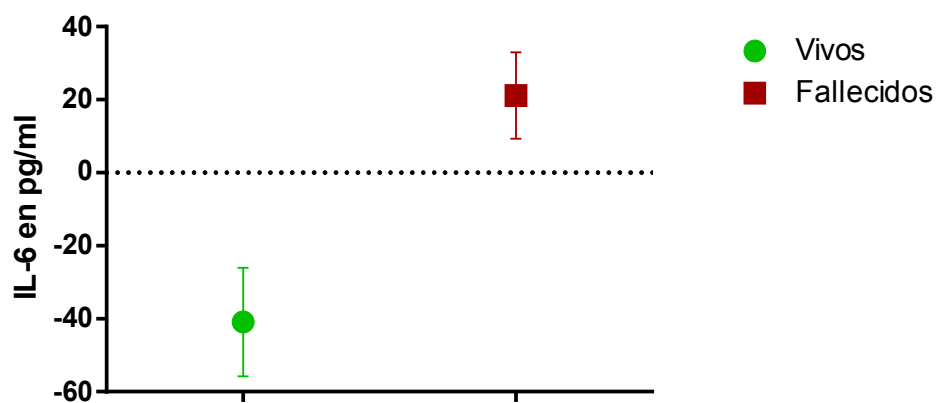


Figura 27 – Variación de la IL-6 en pacientes con sepsis con respecto a la admisión

Asimismo la cuantificación de la Proteína C Reactiva mostró que los pacientes fallecidos incrementan sus valores respecto a los pacientes que sobreviven (Figura 28).

**Variación de PCR Cuantitativa en mg/dl a las 72 hs
respecto al ingreso en pacientes con sepsis
 $p=0,042$**

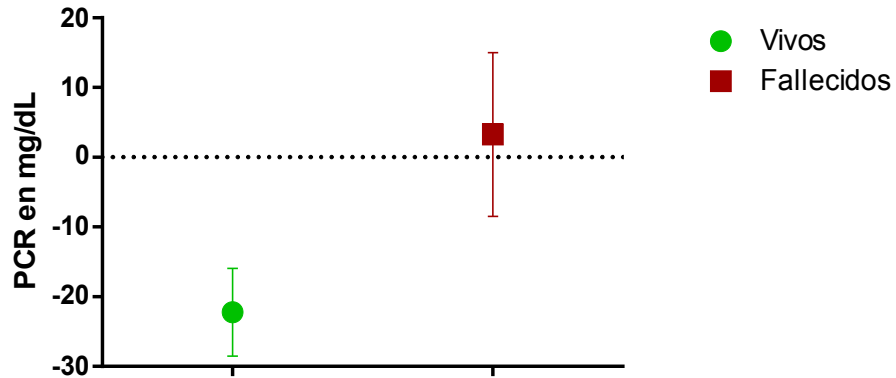


Figura 28 – Variación de la PCR en pacientes con Sepsis con respecto a la admisión

La observación de la variación de la Metaloproteasa 3 no arrojó resultados significativos: los pacientes fallecidos en promedio incrementaron en $0,79 \pm 1,27 \text{ mg/ml}$ sus cifras de MMP-3, mientras que aquellos que no fallecieron las incrementaron en $0,169 \pm 0,86 \text{ mg/ml}$, diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,677$).

Cuantificación de las Citokinas en Relación a Fallos Orgánicos

Función Respiratoria

En la valoración de la función respiratoria se exploraron las cifras de citokinas en relación a la presión arterial de oxígeno (insuficiencia respiratoria) y

la necesidad de asistencia respiratoria mecánica. Cabe destacar que en el registro de pacientes protocolizados, ninguno presentó el Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo, por lo que en ésta Tesis se limitó a analizar la Insuficiencia Respiratoria (por gasometría arterial – pO₂ menor a 60 mmHg) y la necesidad de Ventilación Mecánica.

El Factor de Necrosis Tumoral Alfa para aquellos pacientes que presentaron insuficiencia respiratoria, es decir presión arterial de oxígeno menor a 60 milímetros de mercurio, fue en promedio de $284,92 \pm 42,56$, en comparación con aquellos pacientes sin insuficiencia respiratoria (pO₂ mayor a 60 mmHg), en los cuales el promedio de TNF alfa fue de $220,84 \pm 42,56$ pg/ml, diferencia ésta no estadísticamente significativa ($p=0,38$).

Cuando evaluamos necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) se halló que el TNF alfa en promedio tuvo $229,72 \pm 38,16$ pg/ml en los pacientes que no requirieron tal procedimiento, mientras que en los pacientes que necesitaron ARM el promedio fue de $310,50 \pm 92,10$ pg/ml, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,378$).

Al cuantificar Interleukina-1 (IL-1) se encontró que en los pacientes con Insuficiencia Respiratoria el promedio fue de $242,48 \pm 29,4$ pg/ml, mientras que en aquellos sin Insuficiencia Respiratoria el promedio fue de $225,97 \pm 19,76$ pg/ml ($p=0,63$), no estadísticamente significativa.

Al comparar la necesidad de asistencia respiratoria mecánica con la Interleukina 1, observamos que los pacientes que tuvieron necesidad de ARM tuvieron en promedio $265,69 \pm 40,8$ pg/ml, mientras quienes no requirieron ARM

224,42 +/- 17,9 *pg/ml*, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,332).

El Óxido Nítrico presentó valores para los pacientes en Insuficiencia Respiratoria de 237,27 +/- 8,24 *nm/ml*, mientras que aquellos pacientes que no tuvieron Insuficiencia Respiratoria en promedio tuvieron 250 +/- 5,86 *nm/ml*, diferencia no significativa (p=0,189).

Cuando comparamos la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica con las cifras de Óxido Nítrico hallamos que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos: 243,34 +/- 12,18 *nm/ml* para los pacientes que requirieron ARM y 246,02 +/- 5,32 *nm/ml* para los pacientes que no requirieron ARM (p=0,832).

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas al cuantificar IL-6 en relación a la insuficiencia respiratoria: los pacientes en insuficiencia respiratoria tuvieron en promedio 204,65 +/- 32,97 *pg/ml*, mientras que aquellos con pO₂ mayor a 60 mmHg en promedio 164,07 +/- 21,12 *pg/ml*, (p=0,283).

Habiendo evaluado las cifras de IL-6 y la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica encontramos que los pacientes que necesitaron ARM tuvieron en promedio 195,74 +/- *pg/ml*, mientras que aquellos pacientes que no necesitaron ARM en promedio 175,48 +/- *pg/ml*, diferencia no estadísticamente significativa (p=0,667).

Valorando la Proteína C Reactiva en relación a la Insuficiencia Respiratoria, no hemos hallado diferencias significativas entre ambos grupos,

ya que los pacientes en Insuficiencia Respiratoria en promedio tuvieron 83,49 +/- 24,24 mg/dl, mientras que los pacientes que no tuvieron Insuficiencia Respiratoria en promedio alcanzaron 58,65 +/- 15,64 mg/dl ($p=0,372$).

También comparamos a la cuantificación de la Proteína C Reactiva la necesidad de Ventilación Mecánica. (Figura 29)

PCR en plasma en mg/dl en pacientes con sepsis
 $p=0,004$

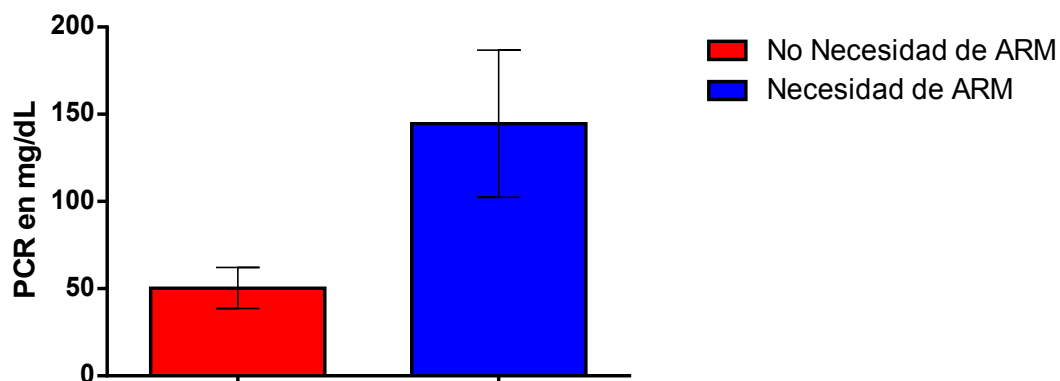


Figura 29 – PCR en relación a la necesidad o no de Ventilación Mecánica en pacientes con Sepsis

Asimismo la determinación de Metaloproteasa 3 también mostró significatividad como se muestra en la figura 30.

MMP-3 en mg/ml en plasma en pacientes con sepsis
p=0,021

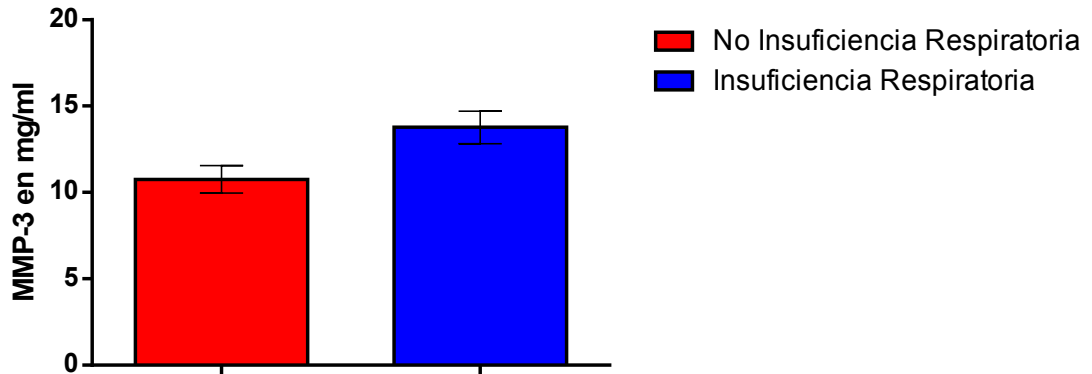


Figura 30 – MMP-3 en relación al desarrollo o no de Insuficiencia Respiratoria en pacientes con Sepsis

La Metaloproteasa 3 también reveló significancia a la hora de evaluar la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica (Figura 31).

MMP-3 en mg/ml en plasma en pacientes con Sepsis
p=0,037

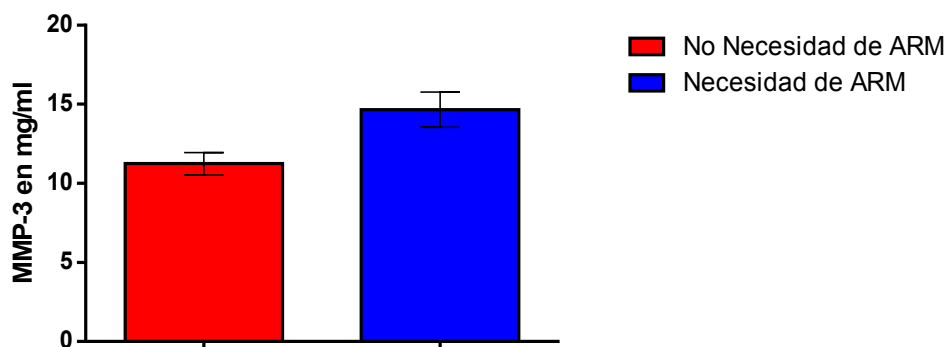


Figura 31 – MMP-3 en relación a la necesidad o no de Ventilación Mecánica en pacientes con Sepsis

Función Renal

TNF- α no fue significativo a la hora de predecir insuficiencia renal, ya que al momento del ingreso los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal tuvieron en promedio $301,15 \pm 66,27$ pg/ml, mientras que aquellos con función renal normal $201,10 \pm 34,87$ pg/ml ($p=0,162$).

Para IL-1 no se hallaron diferencias significativas entre los que desarrollaron Insuficiencia Renal y los que no lo hicieron, El promedio en los primeros fue $245,38 \pm 27,74$ pg/ml y para el segundo grupo $221,87 \pm 19,88$ pg/ml, ($p=0,483$).

Otra molécula que no mostró significancia con la Insuficiencia Renal fue en Óxido Nítrico. Los pacientes que desarrollaron Insuficiencia Renal tuvieron en promedio $247,24 \pm 7,28$ nm/ml y los pacientes que no desarrollaron tal síndrome tuvieron en promedio $244,17 \pm 6,57$ nm/ml ($p=0,756$).

La cuantificación de la Interleukina 6 en relación a la Insuficiencia Renal mostró que los pacientes con fallo renal en promedio alcanzaron $199,34 \pm 31,75$ pg/ml y los que no tuvieron insuficiencia renal $163,68 \pm 20,70$ pg/ml ($p=0,334$), no estadísticamente significativa.

La determinación de Proteína C Reactiva fue significativa a la hora de valorar la Insuficiencia Renal como se muestra en la Figura 32.

**Proteína C Reactiva plasmática en mg/dl
en pacientes con Sepsis
p=0,022**



Figura 32 - PCR en relación al desarrollo o no de insuficiencia renal en pacientes con Sepsis

Por último la determinación de Metaloproteasa 3 ha arrojado resultados estadísticamente significativos (Figura 33).

**MMP-3 plasmática en pg/ml en pacientes con sepsis
p=0,001**

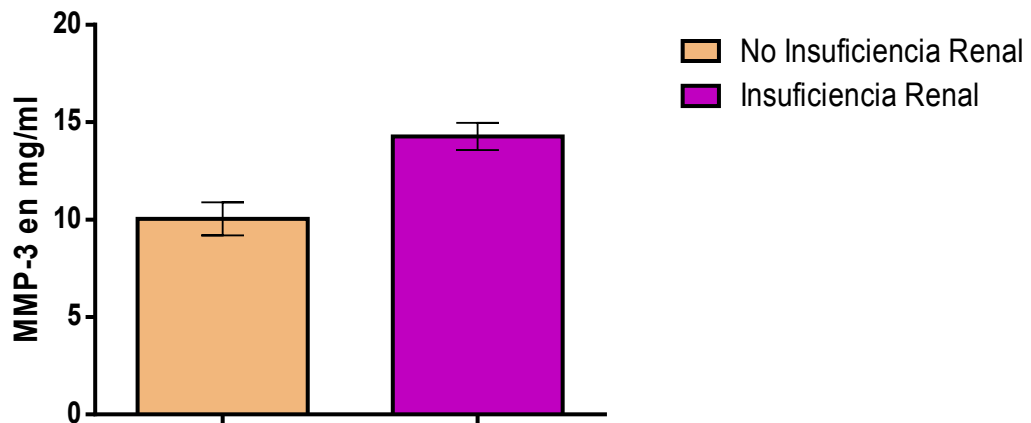


Figura 33 – MMP-3 en relación al desarrollo o no de Insuficiencia Renal en pacientes con Sepsis

Fallo Hemodinámico y Shock Séptico

Al apreciar los pacientes que tuvieron deterioro hemodinámico, la necesidad de inotrópicos o vasopresores luego de un correcto aporte de fluidos apoya el diagnóstico de choque séptico, por lo que se expresará en los siguientes párrafos ambas situaciones cuya estadística es la misma.

La determinación del Factor de Necrosis Tumoral Alfa mostró que los pacientes con necesidad de inotrópicos o vasopresores/shock séptico tuvieron en promedio $297,30 \pm 67,27$ *pg/ml*, mientras que aquellos que no necesitaron drogas vasoactivas $213,41 \pm 39,43$ *pg/ml*, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,255$).

Al cuantificar Interleukina 1 se halló que los pacientes que padecieron shock séptico y necesitaron agentes vasoactivos tuvieron en promedio $242,16 \pm 26,67$ *pg/ml* de IL-1, mientras que los pacientes que no necesitaron drogas inotrópicas o vasopresoras en promedio tuvieron $226,16 \pm 21,09$ *pg/ml* ($p=0,642$), no estadísticamente significativa.

El Óxido Nítrico prácticamente ha aportado igualdad entre ambos grupos: para los pacientes con necesidad de inotrópicos o vasopresores/shock séptico el promedio fue de $244,55 \pm 7,28$ *nm/ml*, mientras que el grupo de pacientes sin necesidad de estas drogas tuvo un promedio de $246,09 \pm 6,47$ *nm/ml* ($p=0,88$).

La medición de la Interleukina 6 mostró significancia estadística para valorar la presencia de shock séptico. Aquellos pacientes que desarrollaron shock séptico y necesitaron inotrópicos o vasopresores en promedio tuvieron valores más altos que los que no padecieron este trastorno (Figura 34).

IL-6 en plasma en pg/ml en pacientes con Sepsis
p=0,034

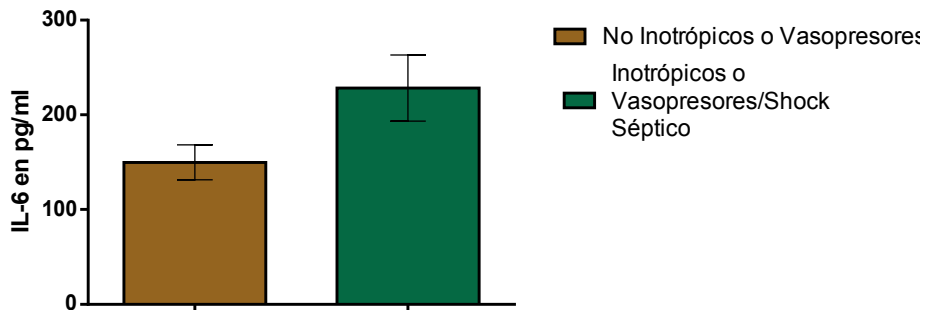


Figura 34 - IL-6 y la necesidad de inotrópicos o vasopresores (Shock Séptico) en pacientes con Sepsis

El dosaje de Proteína C Reactiva también mostró que los pacientes que presentaron shock séptico y necesitaron drogas vasoactivas tuvieron un promedio más alto que aquellos que no (Figura 35).

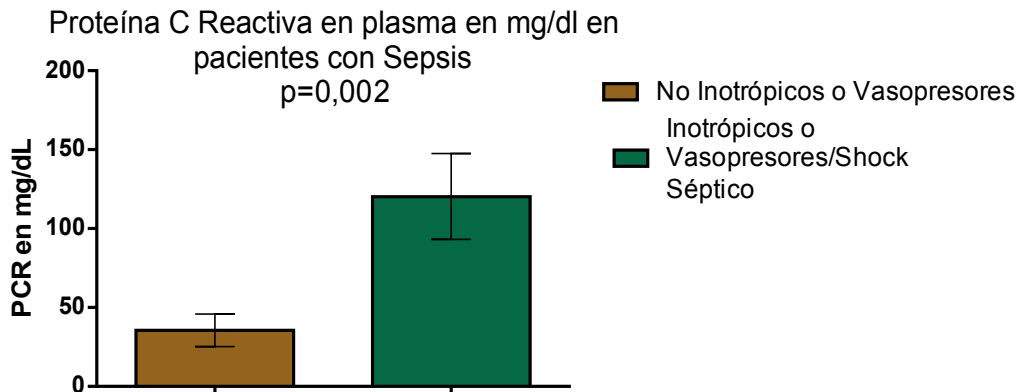


Figura 35 – PCR y la necesidad de inotrópicos o vasopresores (Shock Séptico) en pacientes con Sepsis

También ha sido significativa la determinación de Metaloproteasa 3 en el desarrollo de Choque Séptico, lo que se muestra en la Figura 36.

MMP-3 en plasma en pg/ml en pacientes con Sepsis
p=0,039

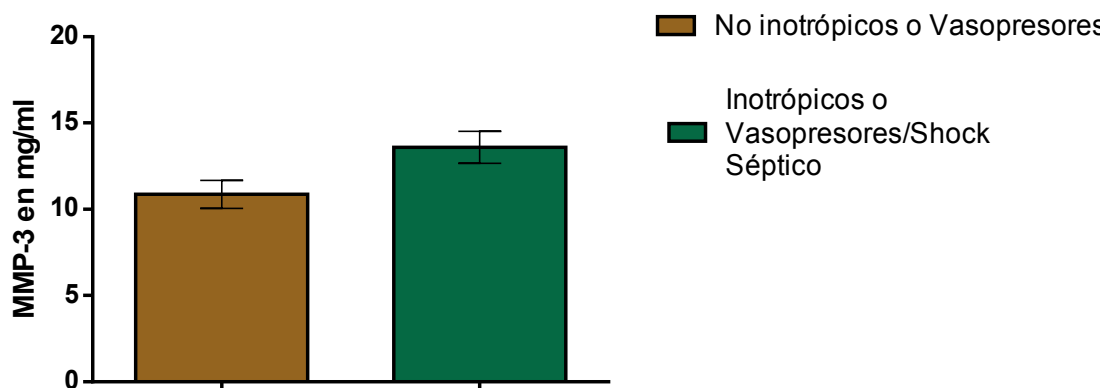


Figura 36 – MMP-3 y la necesidad de inotrópicos o vasopresores (Shock Séptico) en pacientes con Sepsis

Fallo Multiorgánico

La presencia de fallo multiorgánico (FMO o en inglés MODS “multi-organ disfunction syndrome”) ha sido determinante en la mortalidad de los pacientes como hemos apreciado más arriba. Por lo cual la predicción de esta complicación grave de la sepsis al momento del ingreso es fundamental para la toma de decisiones en vista de prevenir fallos orgánicos. Se han comparado las medias de ambos grupos (con fallo multiorgánico y sin él) con las citoquinas y hemos obtenido resultados significativos y no significativos, pero en todos existe una tendencia a la elevación marcada de las citoquinas, a excepción del Óxido Nítrico. A continuación describiremos en detalle estos resultados.

Para la cuantificación de TNF alfa los Pacientes con MODS en promedio alcanzaron el valor de $320,75 \pm 35,13 \text{ pg/ml}$, mientras que los pacientes que no tuvieron MODS $185,85 \pm 64,27 \text{ pg/ml}$, habiendo una tendencia a la diferencia, aunque no significativa ($p=0,057$).

Cuando se midió el total de Interleukina 1 encontramos que los pacientes con MODS tuvieron en promedio $257,87 \pm 26,80 \text{ pg/ml}$ y los pacientes sin MODS $212,16 \pm 20,01 \text{ pg/ml}$ ($p=0,17$), no estadísticamente significativa.

La cuantificación de Óxido Nítrico no nos ha arrojado resultados significativos: los pacientes que desarrollaron MODS en promedio tuvieron $249,76 \pm 7,27 \text{ nm/ml}$, mientras que los pacientes sin MODS $242,21 \pm 6,51 \text{ nm/ml}$ ($p=0,444$).

Al dosar Interleukina 6 nos encontramos con una tendencia a la diferencia pero sin significancia estadística: para los pacientes con MODS el valor promedio de IL-6 fue de $210,10 \pm 30,82 \text{ pg/ml}$ y para los pacientes sin MODS de $155,32 \pm 20,84 \text{ pg/ml}$ ($p=0,135$).

La Proteína C Reactiva en los pacientes con Fallo Multiorgánico en promedio fue significativamente mayor, como se muestra en la figura 37.

PCR en plasma en mg/dl en pacientes con Sepsis
p=0,022

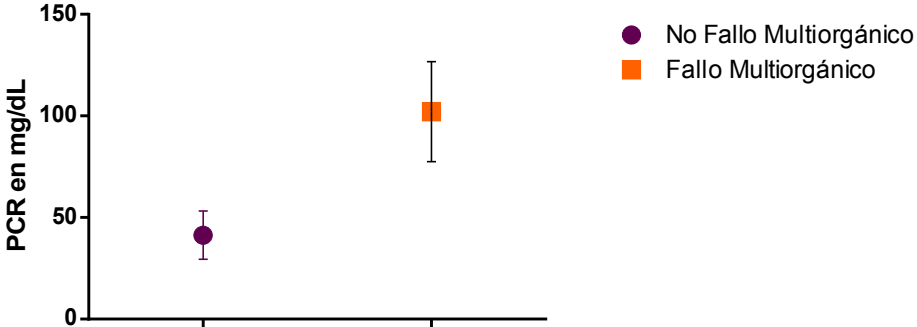


Figura 37 – PCR al ingreso y el desarrollo de fallo multiorgánico en pacientes con Sepsis

Concluyendo el apartado de Fallo Multiorgánico se objetivó que la Metaloproteasa 3 tuvo alta significancia al predecir este síndrome ya que los

pacientes con MODS tuvieron un promedio mayor (Figura 38).

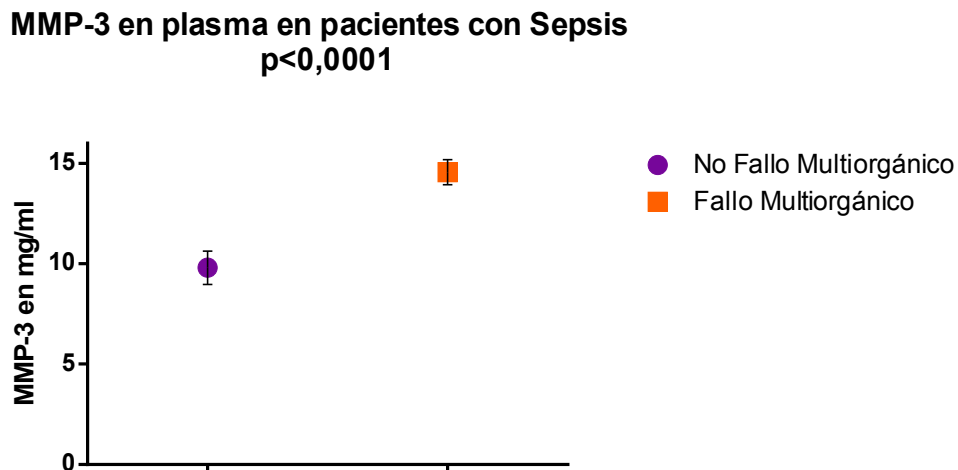


Figura 38 - MMP-3 y el desarrollo de fallo multiorgánico en pacientes con Sepsis

Citocinas y su Influencia en los Días de Internación

Si bien se ha encontrado en nuestro registro que los días de internación no tienen consecuencia sobre la mortalidad, se han analizado las citoquinas en relación a esta variable por otros motivos, ya sea por incrementar las complicaciones de la internación (embolias de pulmón, hemorragias digestivas, escaras por decúbito, etc.) o por los costos en salud que demanda un paciente

en terapia intensiva. Se puede suponer que estos datos se muestran así porque muchos pacientes fallecieron durante las primeras 48 horas de su internación por la gravedad de la sepsis.

Se destaca que ninguna determinación en relación a este parámetro ha tenido significancia estadística.

El Factor de Necrosis Tumoral Alfa presentó en promedio $233,59 \pm 60,53$ *pg/ml* en los pacientes con menos de 7 días de Internación mientras que los pacientes con más de 7 días de Internación tuvieron en promedio $251,64 \pm 40,09$ *pg/ml*, ($p=0,808$), no significativa.

Se ha cuantificado Interleukina 1 sin encontrar diferencias significativas en relación a los días de internación: los pacientes de más de 7 días de internación tuvieron en promedio $243,46 \pm 20,99$ *pg/ml* mientras que los pacientes con menos de 7 días de internación $213,32 \pm 26,44$ *pg/ml*, ($p=0,38$).

Los pacientes con menos de 7 días de internación tuvieron un promedio de $243,17 \pm 7,36$ *nm/ml* de Óxido Nítrico mientras que los pacientes con más de 7 días $246,92 \pm 6,42$ *nm/ml*, no siendo estadísticamente significativo ($p=0,711$).

Al medir Interleukina 6 se constató que en promedio los pacientes que permanecieron menos de 7 días en el hospital tuvieron $169,77 \pm 29,70$ *pg/ml* de IL-6 y los pacientes con más de 7 días $184,99 \pm 23,16$ *pg/ml* ($p=0,688$) no significativa.

La determinación de Proteína C Reactiva en los pacientes con menos de 7 días de internación en promedio fue de $72,9 \pm 24,48$ *mg/dl* mientras que en los pacientes con más de 7 días $65,01 \pm 15,73$ *mg/dl*, ($p=0,777$) no significativa.

Finalizando el apartado de días de internación la metaloproteasa 3 en los individuos con menos de 7 días de internación fue en promedio de $11,92 \pm 1,13 \text{ mg/ml}$ y en los pacientes con más de 7 días de $11,87 \pm 0,78 \text{ mg/ml}$, ($p=0,967$).

Citokinas y su relación al Foco Séptico

En este apartado no se han encontrado resultados estadísticamente significativos, con el análisis de ANOVA para todos los focos y con test t para la comparación de citoquinas entre 2 focos.

Citokinas y su relación al Germen Aislado

La cantidad de cultivos positivos y negativos y los gérmenes aislados han sido mencionados anteriormente en esta tesis. En la figura 39 se pueden observar las cifras de TNF alfa en promedio para cada germen aislado.

TNF Alfa en plasma en pacientes con Sepsis $p=0,05$

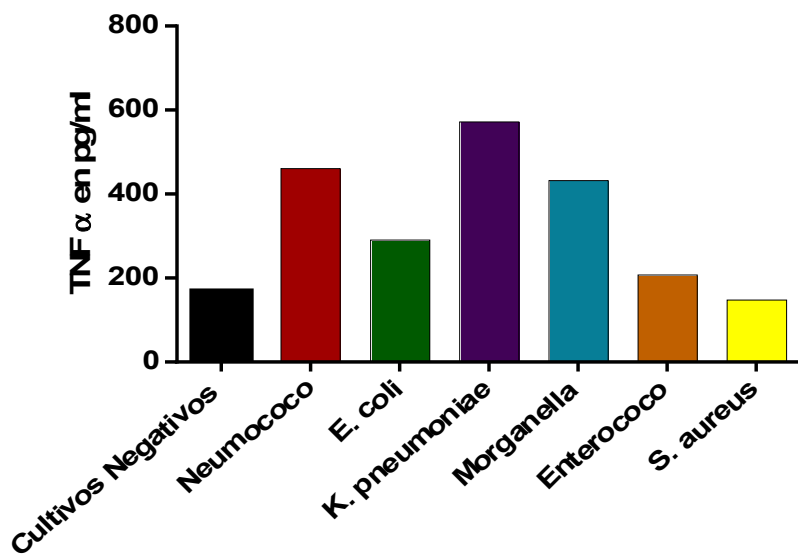


Figura 39 – Media de TNF alfa en pacientes con Sepsis en relación al germen aislado

Quando se tamizó esta muestra y sólo comparamos los cultivos negativos con los cultivos positivos para neumococo se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$). Sin embargo comparando los otros grupos no hemos encontrado diferencias significativas.

La figura 40 muestra la media de los dosajes de IL-1 según el germen aislado o los pacientes con cultivos negativos.

IL-1 en plasma en pacientes con Sepsis p=0,044

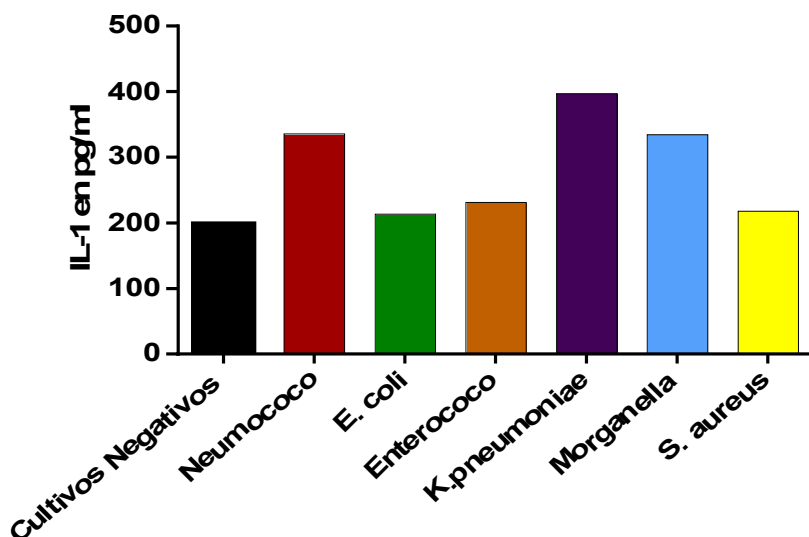


Figura 40 – Media de IL-1 en pacientes con sepsis según el germen aislado

De la misma manera como se hizo con TNF alfa, se separaron los cultivos negativos y los positivos para neumococo, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$).

La cuantificación de Óxido Nítrico por reacción de Griess no ha mostrado resultados estadísticamente significativos en el conjunto total ni cuando comparamos 2 grupos.

Cuando se observó el comportamiento de IL-6 según los cultivos no se encontraron diferencias significativas al comparar todos los grupos por test t y ANOVA.

Ahora bien, cuando se restringió el análisis para comparar solo los cultivos negativos con los cultivos positivos para neumococo se encontraron diferencias significativas, como se puede observar en la figura 41.

IL-6 en plasma en pacientes con Sepsis p=0,018

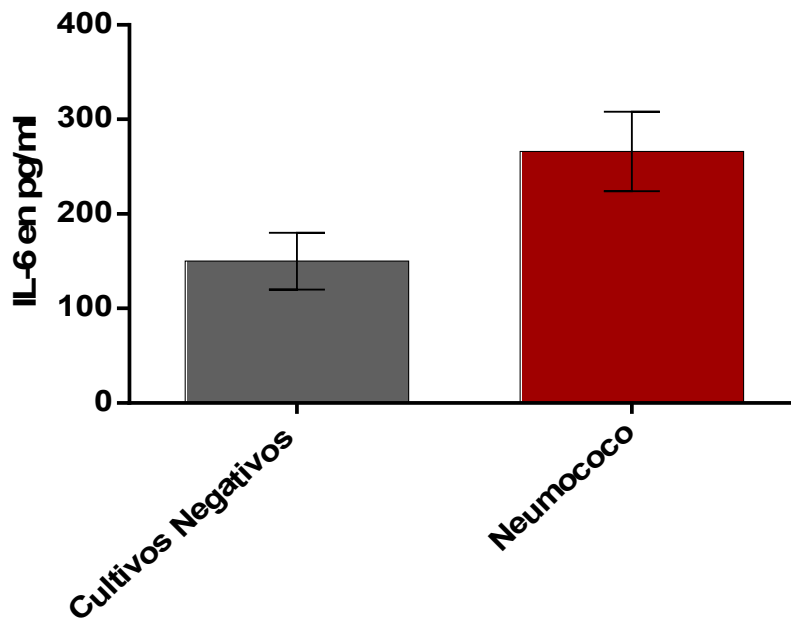


Figura 41 – Media de IL-6 en pacientes con Sepsis según cultivos

Cuando se dosó PCR se encontraron diferencias significativas entre algunos grupos, siendo la general igual a 0,006. La Figura 42 muestra los datos referentes a las cifras de PCR en relación a los cultivos.

PCR en plasma en pacientes con Sepsis $p=0,006$

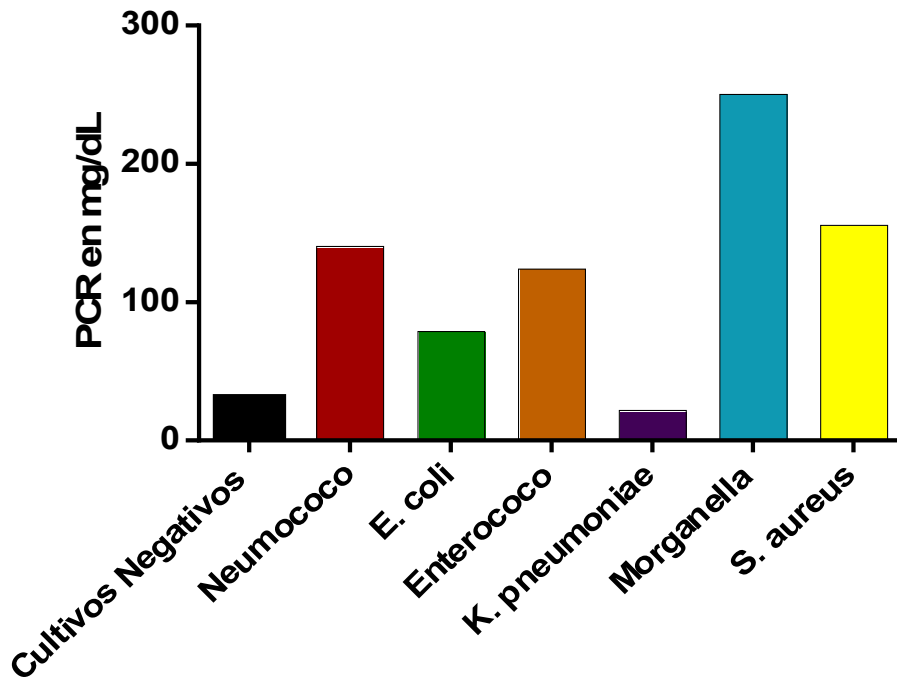


Figura 42 – Media de PCR en pacientes con Sepsis según el germen aislado

Los datos obtenidos referentes al comparar cultivos negativos con los positivos para neumococo fueron altamente significativos ($p<0,0001$).

La medición de MMP-3 ha mostrado los siguientes valores en relación a cultivos: negativos *10,84 mg/ml*, neumococo *15,07 mg/ml*, *E. coli* *12,52 mg/ml*, enterococo *8,4 mg/ml*, estafilococo *15,61 mg/ml*, *Klebsiella p.* *10,46 mg/ml* y *Morganella* *14,66 mg/ml* ($p=0,17$). No hay diferencias estadísticamente significativas para MMP-3.

Sin embargo la comparación entre los cultivos negativos y los positivos para neumococo ha mostrado diferencia significativa (Figura 43).

MMP-3 en plasma en pacientes con Sepsis p=0,026

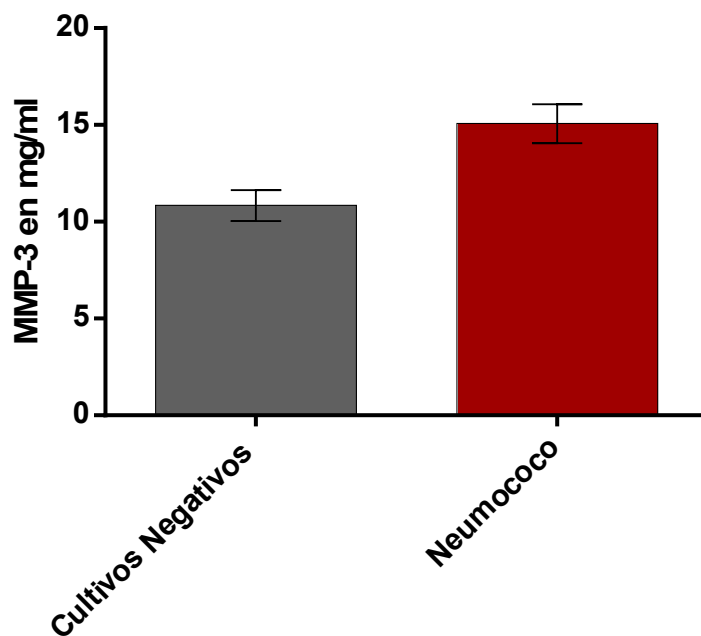


Figura 43 – Media de MMP-3 en pacientes con Sepsis según cultivo

DISCUSIÓN

“Los médicos y científicos nos hemos malcriado con el método científico, poniendo en reposo la imaginación y la locura en nuestras ideas, automatizando el razonamiento y dejando la intuición, la poesía y la curiosidad de lado. El rigor del método científico ha permitido minimizar errores pero a la vez ha “mecanizado” el raciocinio médico. No debemos dejar descansar la intuición, la poesía y la curiosidad, que abren la posibilidad a que todo ocurra, incluso aquello que todavía no ha sido probado. La imaginación y la locura pueden probar absolutamente todo. Las grandes mentes que han generado grandes cambios se alimentan de pura imaginación. Las “locas” teorías muchas veces han terminado cambiando el rumbo de la humanidad. ”

El autor

Debido a la alta mortalidad que la sepsis presenta, y que, a pesar de los avances tecnológicos, aquélla no ha cambiado en los últimos 20 años, es primordial establecer criterios de severidad para categorizar a pacientes con este padecimiento y así pretender abolir o minimizar las graves complicaciones que este síndrome origina, anticipando en tiempo y forma el futuro comportamiento tanto clínico como molecular. Existen scores clínicos como el APACHE II o el SOFA que orientan en forma precisa sobre la gravedad al

ingreso de los pacientes con sepsis (46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54). Estos scores han sido extensamente validados y hoy su uso no se discute, son herramientas diarias de los médicos que trabajan en terapia intensiva y permiten en pocos minutos con algunos datos establecer el pronóstico y la mortalidad en estos pacientes. A pesar de esto existen pacientes con estos scores bajos y que en poco tiempo se complican, más frecuentemente con insuficiencia respiratoria, shock séptico o fallo multiorgánico. Estos pacientes, que en evaluaciones iniciales se encuentran “bien” o “estables”, tienen Scores de SOFA y APACHE II bajos y posteriormente sufren complicaciones, en teoría primero deberían elevar ciertas moléculas responsables de la respuesta clínica que observamos en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Este concepto es fundamental entenderlo, ya que lo primero que aparece antes de un signo o síntoma es la alteración celular y molecular. Teniendo en cuenta esto podemos suponer en forma teórica que la alteración celular y molecular se inicia antes que la manifestación clínica y que la expresión en el laboratorio de las funciones de los órganos nobles de la economía. Por lo tanto es de esperar que inicialmente exista un SIRS molecular que anteceda al SIRS clínico, y sería de gran importancia encontrar moléculas que puedan predecir la mala evolución clínica de estos pacientes, debido a esa alteración molecular que propaga la respuesta clínica sistémica. El SIRS clínico, consecuencia del SIRS molecular, es producto de muchos factores que aun hoy están en estudio. Entre los principales factores se hallan citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF alfa y Óxido Nítrico, entre otros. Las citoquinas han sido ampliamente

estudiadas, y aun así, no ha podido rescatarse alguna utilidad para evaluar su papel pronóstico la sepsis, que como sabemos produce un incremento desmesurado de las mismas, y se conoce además que son las grandes responsables del síndrome de respuesta inflamatoria, del fallo multiorgánico y del choque séptico (3, 9, 12, 15, 17, 21, 28), alterando la disponibilidad celular de oxígeno, lo que en instancias finales produce la muerte. Cabría también estudiar una subpoblación de pacientes con sepsis con scores SOFA o APACHE II bajos y cuantificar las citoquinas para evaluar el poder de predicción de las mismas en este subgrupo de pacientes con este síndrome, incluyendo también pacientes con comorbilidades e inmunosuprimidos, los cuales como sabemos, presentan muchas veces comportamientos tórpidos con empeoramiento clínico, radiológico y de laboratorio en escasas horas, y en algunos casos escasos minutos. En este trabajo no hemos incluido pacientes con comorbilidades (ver criterios de exclusión en material y métodos) y tampoco hemos tamizado a los pacientes según los scores mencionados.

A nivel mundial se han puesto en marcha en los últimos 20 años infinidad de ensayos clínicos (10, 14, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36) para lograr disminuir la mortalidad de los pacientes que padecen infecciones generalizadas. En modelos animales con peritonitis el bloqueo del TNF alfa empeoró la sobrevida (63, 64). Un metaanálisis de terapias antiinflamatorias contra citoquinas mostró que por lo general el uso de esas terapéuticas se asocia con aumento en la mortalidad, beneficiándose solo un subgrupo de pacientes que representaron el 10% (65). Por lo tanto en el tratamiento de la Sepsis sólo

existen pocas recomendaciones que hayan demostrado un pequeño beneficio cuando se las utiliza (29, 30, 31), siendo hoy el protocolo de Rivers y col (29) la guía práctica para la evaluación y tratamiento de las primeras horas (Golden Hours) en la sepsis, en el cual no se incluye ninguna conducta diagnóstica que implique el dosaje de citoquinas ni tampoco una terapéutica “anti-citoquina”. Esta guía también debe adaptarse a cada paciente y no seguirla como una “regla”, aunque expone de manera sencilla el algoritmo a seguir según varios parámetros clínicos y de laboratorio en un paciente con sepsis. Se impone monitorizar parámetros de “inflamación”: leucocitosis, leucopenia, neutrofilia, PCR elevada y procalcitonina aumentada, todas determinaciones que son consecuencia y no causa de la inflamación en la sepsis. Sabiendo que las citoquinas son las causantes (por lo menos en gran parte), suponemos que antagonizando “en parte” la sobreexpresión de citoquinas que resulta en la sepsis debería brindar mejoría en estos pacientes, a pesar de los resultados de ensayos clínicos importantes publicados hasta la fecha (18,19, 20). Nombramos antagonismo en parte porque en la sepsis existe una respuesta “exagerada” de las citoquinas proinflamatorias, si bien una respuesta “normal” es adecuada y necesaria. Sería peligroso intentar bloquear en forma total la cascada inflamatoria de las citoquinas, ya que no sólo estas moléculas intervienen en la inflamación, el tono vascular, la permeabilidad capilar y la migración de leucocitos, sino que también tienen funciones en la inmunidad y sobre la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria. Esto sin mencionar funciones que quizás aún no conozcamos de éstas moléculas. Por lo tanto es

de esperar que bloquear alguna citoquina repercutiría no sólo sobre la inflamación sino también sobre la inmunidad (predisposición a infecciones) y sobre la hemostasia (propensión al sangrado o hemorragias). Como podemos observar la sepsis incide sobre todos los sistemas encargados de la homeostasis y sobre todos los órganos, ya que el fallo multiorgánico es la expresión más grave de aquella. El tratamiento de la sepsis se enfoca en la oxigenación tisular y como consecuencia la preservación de las funciones de los órganos. Aun no se ha logrado encontrar una terapéutica “antiinflamatoria” adecuada, exceptuando los corticoides, como ya se mencionó arriba en la introducción de esta obra.

Se ha logrado comprender un poco mejor la orquesta de moléculas que juegan roles importantes en este Síndrome, como lo exponen claramente Hotchkiss (9) y Kollef (8) en sus revisiones. Pero todavía sospechamos que existen sustancias que no hemos identificado con funciones no conocidas, y sustancias que conocemos con funciones que aún no son manifiestas. Además de esto, probablemente existan gérmenes productores de moléculas “inflamatorias” además de su arquitectura propia que actúa como epítipo y generador propio de activación del sistema inmune. Si a lo anterior sumamos la variabilidad individual que existe en las respuestas a una agresión y las condiciones fisiológicas y patológicas del paciente en ese momento (embarazo, edad avanzada o neonato, antecedentes patológicos, inmunosupresión, uso de corticoides, entre otros) podemos notar que no resulta sencillo enfocarse en unas pocas moléculas para justificar la respuesta inflamatoria y su traducción

clínica. Y además no debemos dejar de mencionar el rol del material genético y su expresión, tan estudiado en estos últimos años, y responsable principal del déficit o exceso de proteínas que intervienen en la sepsis (Polimorfismo Genético). Por otro lado el material genético también puede ser inducido o inhibido, otra variable a tener presente a medida que hallemos y exploremos moléculas nuevas o funciones nuevas en moléculas conocidas. Es posible que en un tiempo encontremos funciones “moduladoras” de la respuesta inmune o del estado inflamatorio a sustancias conocidas y ampliamente usadas, como aminas biógenas, entre otras. Eso sin mencionar muchas veces la función parácrina y autócrina de las células, tan difícil de estudiar por el pequeño microambiente en donde se producen y de tanta importancia a la hora de regular el tono vascular, la permeabilidad de los vasos, la migración de los leucocitos, la expresión de las moléculas de adhesión celular, el efecto citotóxico local por la producción de radicales libres o especies reactivas del oxígeno, el reclutamiento de neutrófilos y/o macrófagos, el procesamiento local de antígenos, entre muchas otras funciones locales en los tejidos donde existe o hacia donde se amplifica el daño en la sepsis. De hecho es en ese “microambiente” donde se inicia la infección y posteriormente aparece el compromiso sistémico. También sería de gran utilidad poder realizar estudios tanto in vitro como in vivo de esos microambientes en donde “nace” la sepsis. Quizás existan factores desencadenantes o “gatillo” con órdenes de propagar la respuesta a todo el organismo. Nos podemos preguntar entonces: ¿Qué es lo que hace que dos pacientes de la misma edad y sin comorbilidades presenten

la misma infección respiratoria y el mismo germen y uno presente buena evolución con tratamiento antibiótico ambulatorio y el otro termine con shock séptico y fallo multiorgánico en la Unidad de Terapia Intensiva? ¿Cuál es el cambio en ese “microambiente” que inicia o gatilla una infección urinaria diseminada en una paciente joven , cuando en la misma paciente en infecciones urinarias previas no se presentó ese cuadro? Y también cabe preguntarse: ¿por qué algunos pacientes añosos con múltiples comorbilidades y todas las chances de tener infecciones complicadas presentan infecciones potencialmente mortales sin complicaciones y con buena evolución con tratamiento ambulatorio? Y a la vez: ¿Cuál es la causa que hace que un paciente joven inmunocompetente sin antecedente patológicos presente una infección en el tejido celular subcutáneo, a priori banal, y termina teniendo compromiso multiorgánico? Todas estas preguntas planteadas hasta el momento tienen muchas variantes. Ahora ¿ hasta cuándo seguiremos culpando al “azar” de las evoluciones arriba planteadas? Mantengo que en éstos casos la respuesta está en ese microambiente y la expresión de algunas moléculas que inician el incendio fisiopatológico en la sepsis. Ahora debemos desenmarañar cuáles son esas moléculas y que funciones cumplen. Además también tenemos que descubrir qué es lo que hace que la expresión de estas “culpables” sustancias aumente. Cuando eso esté claro podemos pensar en intervenir farmacológicamente a esos niveles para frenar esa respuesta sistémica que tan alta mortalidad presenta.

A lo anterior cabe agregar la resistencia microbiana, tema no menor en “sobrevivir a la sepsis”, ya que cada vez tenemos más gérmenes más resistentes, aún aquellos que provienen de la comunidad. Sumado a este dato también tenemos, en mayor frecuencia, pacientes inmunosuprimidos por distintas causas cuyo sistema de defensa muchas veces no supe las demandas inmunológicas que le son requeridas (1, 2, 28). Por citar algunos ejemplos dentro de las enfermedades podemos mencionar la diabetes y las neoplasias; tratamientos con corticoides, inmunosupresores o antineoplásicos, todas situaciones que alteran la inmunidad. Habiendo mencionado esto podemos prever que la cantidad de pacientes con deterioro inmunológico y predisposición a las infecciones no es para nada despreciable y se estima que en los próximos años la cifra de este tipo de pacientes se incremente. Cabe destacar que la evolución de este tipo de pacientes suele ser más tórpida, con mayor morbi-mortalidad y producida por gérmenes muy poco frecuentes en pacientes inmunocompetentes. La sepsis en inmunodeprimidos es un capítulo aparte dentro de la infectología y en esta tesis hemos excluido pacientes con alteración en su sistema inmune de cualquier origen (ver criterios de exclusión en material y métodos).

Cuando hemos estudiado la mortalidad y comparado las medias entre los pacientes que fallecieron y los pacientes que sobrevivieron, hallamos que la IL-1, la PCR y la MMP-3 tuvieron diferencias significativas entre estos grupos, por lo que la determinación de tales moléculas podría predecir el desenlace de los pacientes con sepsis en forma independiente. Asumiendo esto, una

determinación elevada de IL-1, PCR o MMP-3 al momento del ingreso al nosocomio del paciente con sepsis, nos orienta al cuidado más intensivo y al tratamiento precoz y agresivo de las complicaciones o a tomar medidas para prevenir las mismas, aunque el estado general del paciente sea bueno y su score de Apache II nos oriente a lo contrario, ya que el poder de predicción de estas moléculas es independiente de los Scores de gravedad que incluyen fallos orgánicos que son predictores de mortalidad por sí mismos. Debido al número de pacientes incluidos en esta tesis no hemos podido categorizar a los pacientes en distintos estratos dentro del score APACHE. Sería interesante separar a los pacientes con scores bajos y altos y evaluar mortalidad y el dosaje de las moléculas anteriormente mencionadas. Revisando la literatura internacional coincidimos con algunos autores y diferimos con otros. Diversos ensayos clínicos han presentado resultados a favor del poder de predicción de la mortalidad de la PCR (51, 53) y otros trabajos en contra de tal predicción (52, 54). Es evidente que son necesarios más estudios con mayores volúmenes de pacientes para poder inclinar la balanza para uno u otro lado. Además es posible que las poblaciones difieran, ya que los trabajos de los que disponemos habitualmente son desarrollados en Europa, Estados Unidos o Canadá, por lo que es prudente diferenciar tanto poblaciones y etnias como los centros donde se realizan estos estudios y sus recursos, sabiendo lo distintas que son las realidades con nuestro país y los países de Latinoamérica, en comparación con Europa o América del Norte. Aun así la PCR continúa usándose para controlar la evolución de los pacientes con infecciones (51,53), ya que el ascenso de la

PCR en un paciente bajo tratamiento antibiótico implica mala evolución, mientras su descenso todo lo contrario, siempre y cuando se acompañe de una semiología y clínica lógica para esa evolución. No existe tampoco un “punto de corte” del nivel de PCR que prediga gravedad.

La cinética de la MMP-3 en pacientes con Sepsis no ha sido reportada en humanos revisando la bibliografía internacional, por lo que este aporte de este trabajo es valioso, ya que predice mala evolución y desenlace fatal en forma independiente.

Por otro lado TNF alfa, ON e IL-6 no nos han aportado resultados significativos al evaluar la mortalidad, hallazgos también publicados por De Freitas y col. (17) y Calandra y col. (57). Sin embargo Meduri et al (16) hallaron propiedades pronósticas al TNF alfa, concepto con el cual disentimos por nuestros hallazgos. Incluso existen autores que proponen que cifras elevadas de TNF alfa se acompañan con buen pronóstico y supervivencia (56). En este último concepto un valor “poco elevado” de TNF alfa en pacientes que fallecen es explicable por la anergia que algunos pacientes desarrollan con la sepsis y por lo tanto se obtiene una respuesta inflamatoria inadecuada o no satisfactoria para las demandas que la infección ha generado, quizá igual de grave o peor que el incremento desmesurado de ésta molécula. Anergia se define como la falta de respuesta a un antígeno. Las células T anérgicas tienen una proliferación y secreción de citocinas deficiente y estos dos parámetros se han correlacionado con la sobrevida (66). Además se ha descrito apoptosis en las células del epitelio gastrointestinal y en linfocitos, situación que exacerba la

energía en algunos pacientes con sepsis (67, 68, 69). Quizás el suicidio de los linfocitos sea gatillado por la liberación de corticoides producto del estrés en la respuesta inflamatoria (70, 71). No en todos los pacientes se da la “tormenta de citokinas” (“cytokine storm”) e incluso los hallazgos en animales parecen no ser extrapolables a los seres humanos (9). Por éste último concepto y por la variabilidad individual que tienen los pacientes quizás el comportamiento plasmático de estas moléculas no se pueda predecir aún, por lo que estudios ulteriores son necesarios. A lo anterior no lo pudimos corroborar aplicado al paciente y en el laboratorio. El trabajo de Oberholzer y col. (58) ha atribuido características pronósticas a la IL-6 asociado al APACHE II, aunque no de forma independiente. Como hemos mencionado previamente nosotros no coincidimos con tales hallazgos. No podemos dejar de mencionar que existe una factor importante en la respuesta inflamatoria por citokinas y es el polimorfismo genético, que permite a ciertos pacientes elevar en forma desmesurada cifras de TNF alfa, mientras que en otros, esa expresión es ineficiente para las demandas que tiene.

Debemos recordar el número de pacientes de nuestro trabajo, y que en IL-6 y TNF alfa existió una tendencia sin significatividad estadística. Quizás si incrementamos el número de pacientes podamos encontrarnos con resultados más contundentes, pero por el momento son sólo suposiciones, y queda abierta la puerta para un trabajo con mayor número de pacientes o un metaanálisis pero con población semejante, de Argentina o Latinoamérica, ya que la inmensa mayoría de los trabajos similares se realizan en América del Norte o Europa con

poblaciones cuyas características genéticas y estilos de vida distan mucho de las nuestras, exceptuando Italia y España.

En nuestro estudio no hemos incluido las citoquinas antiinflamatorias, como la IL-4 e IL-10, responsables del Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Sistémica (CARS – Compensatory Anti inflammatory Response Syndrome) que se da como consecuencia del SIRS en una etapa inmediatamente posterior al mismo. Es un mecanismo de feedback que se da en la sepsis y que en parte es quien produce la inmunosupresión relativa si ésta respuesta antiinflamatoria es exagerada. La IL-10 ha demostrado tener valor pronóstico en pacientes quemados (72) y en sepsis/bacteriemia por estafilococos (73) cuando sus valores en sangre se hallan elevados. Si tenemos en cuenta estos resultados y razonamos fisiopatológicamente también deberíamos tener consecuencias estadísticamente significativas en Sepsis. Estos hallazgos abren otras puertas donde se podría intervenir farmacológicamente en la sepsis, aunque estudios doble ciego y randomizados son necesarios. También sería valioso monitorear en todos los pacientes con sepsis estas citoquinas antiinflamatorias en vistas de predecir morbilidad y otros datos estadísticos. Quizás encontremos funciones de importancia que nos ayuden al tratamiento de las complicaciones que la sepsis presenta. Podemos citar como ejemplos la permeabilidad vascular responsable del distres respiratorio o la vasodilatación que origina el choque séptico y la caída del aporte tisular de oxígeno.

Recientemente ha cobrado importancia el dosaje de STREM-1 (Soluble Triggering Receptor Exposed on Myeloids Cells 1) y TREM 1 (Triggering

Receptor Expressed on Myeloids Cells 1). La primera es la contraparte soluble (“disuelta” en el plasma) de la TREM 1. Esta última molécula pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, se halla en la superficie de células de defensa como neutrófilos, macrófagos y monocitos y su función es desencadenar la “tormenta” de citoquinas proinflamatorias del huésped como respuesta a estímulos antimicrobianos, principalmente *Staphilococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus* (74 - 75). Al parecer los estímulos antigénicos bacterianos o fúngicos generarían una cascada de señalización intracelular en aquellas células, iniciando la up-regulation de citoquinas proinflamatorias que se liberan al torrente circulatorio. STREM 1 en la sepsis está sobreexpresada, por lo que se está realizando ensayos clínicos para determinar el valor diagnóstico y pronóstico de la misma. Queda aún por resolver si esta sobreexpresión de STREM-1 tiene un correlato clínico y si la cinética de las citoquinas antecede, acompaña o se da posteriormente al incremento en el plasma de esta molécula. Al momento de la redacción de esta tesis, no hubo resultados concluyentes acerca del valor diagnóstico de STREM-1 (76, 77). Incluso se propone el dosaje de la misma en distintos fluidos como el lavado broncoalveolar (78). Por el momento son requeridos más estudios para poder determinar si ésta molécula tiene valor diagnóstico y pronóstico en la sepsis. En ésta tesis no hemos incluido al STREM-1. Tampoco debemos perder de vista lo interesante que sería intervenir farmacológicamente en estos receptores, pero hasta el momento no hay resultados publicados.

Hemos encontrado que el descenso en las primeras 72 horas bajo tratamiento de las cifras de IL-6 predice buena evolución y, como es de esperar, el ascenso de IL-6 en ese tiempo incrementa la mortalidad en forma altamente significativa, descubrimiento también publicado por otros autores (16, 57). Quizás este comportamiento se deba a varios factores, entre ellos la “inflamación” producida por IL-6 con el subsiguiente daño en órganos nobles. Por otro lado la IL-6 se ha relacionado al estado de reserva cardiovascular y es posible que eso haya influido en estos resultados hallados (79, 80, 81). De hecho se ha asociado a la IL-6 como uno de los factores más importantes de disfunción miocárdica en la sepsis, por lo que, razonando teóricamente, la elevación de esta citoquina genera tanto inflamación sistémica como disfunción miocárdica. Esta combinación genera hipoxia tisular por múltiples mecanismos (bajo gasto cardíaco, redistribución del flujo sanguíneo, trombosis capilar, entre otros) dañando los distintos órganos de la economía, lo que en etapas posteriores lleva a complicaciones que culminan con la muerte del paciente. Calandra y colaboradores (57) hallaron que los pacientes con shock fulminante fallecidos tempranamente tenían mayores cifras de IL-6 que aquellos que no fallecieron en las primeras horas, estudio con el cual compartimos algunas conclusiones. Este grupo también opina que las cifras de TNF alfa tienen un comportamiento similar a la IL-6. Sobre este punto disentimos ya que nosotros no hemos encontrado en el TNF alfa ese poder de predicción sobre la mortalidad, aunque hubo una tendencia. Podemos sospechar que este comportamiento en el tiempo y la evolución de los pacientes se debe al estado de reserva

cardiovascular, órgano responsable final del desenlace fatal, debido a lo mencionado anteriormente acerca de la relación de esta citoquina con las enfermedades cardiovasculares. También está descrito que la mortalidad depende del estado cardiovascular previo de los pacientes que sufren de sepsis. En nuestro estudio no hemos incluidos pacientes con falla cardíaca previa, cardiopatía isquemia, valvulopatías o cualquier otra enfermedad de base cardíaca, con el objetivo de no tener como causante de elevación de citoquinas otra condición que no sea la sepsis. Pero conocemos que la evolución de pacientes con cardiopatía estructural en la sepsis tiende a ser peor y con más complicaciones que un paciente con el corazón sano, al menos estructuralmente al momento del inicio, ya que se conoce que la sepsis produce disfunción del ventrículo izquierdo en fase tardía; en estadios tempranos el estado hiperdinámico genera aumento del Output ventricular izquierdo . Sería interesante un ensayo que divida estas aguas y evalúe el comportamiento de la IL-6 (y otras citoquinas) diferenciando a los pacientes según tengan o no enfermedad del corazón. Además conocemos que en sus primeras horas el choque séptico cursa con gasto cardíaco elevado por incremento de las catecolaminas entre otras moléculas, siendo el TNF alfa uno de los responsables de la caída del gasto en los días posteriores al inicio del shock, como se ha mencionado arriba en este párrafo. Queda abierta una puerta para conocer cómo se mueven las citoquinas en estos pacientes. También sería fundamental conocer si en la caída de la función ventricular participa la microangiopatía con pequeñas áreas de necrosis o si sólo existe una disfunción

en el acople actina-miosina, debido a la deuda de oxígeno gatillada por la sepsis. Cabe preguntarse además si cifras elevadas de IL-6 antes de que aparezca el fallo de bomba permitirían el uso temprano de Inotrópicos o la colocación de un catéter de Swan-Ganz para el monitoreo preciso de las presiones y el gasto e índice cardíaco. Por lo antedicho un dosaje plasmático podría cambiar una conducta diagnóstico/terapéutica. Por citar un ejemplo de marcadores que cambian conductas, el hallazgo de saturaciones venosas mixtas por debajo de 65 o 70 milímetros de mercurio autoriza el uso de dobutamina como inotrópico en la sepsis. Son requeridos más estudios para evaluar estas variables.

La PCR, ampliamente estudiada también en enfermedades cardiovasculares, presenta un perfil equivalente a IL-6 cuando evaluamos sus cifras en el plasma, ya que si la PCR asciende en las primeras 72 horas los pacientes tienen mala evolución, concordando con los hallazgos de Ho y Litton y sus respectivos colaboradores (51,53). Como es de esperar el descenso de la PCR se acompaña de la buena evolución clínica de los pacientes con sepsis. También aquí sospechamos que el estado cardiovascular influye en la evolución de estos pacientes, fundamental para superar los primeros días de hipoxia tisular y la deuda grave de oxígeno que generan la sepsis y el choque séptico. Sin embargo algunos autores han publicado trabajos en los cuales muestran que la PCR no predice mala evolución (52, 54). Nosotros coincidimos con las conclusiones de Ho y Litton y creemos que el monitoreo de la PCR en la sepsis es útil, ya que la ventaja de dosar PCR es su costo y disponibilidad, y si el

movimiento de la PCR va de la mano con la clínica del paciente es un dato más a favor de mejoría si desciende o empeoramiento si asciende. Además existen pacientes en los cuales la clínica es no tan orientadora, ya sea porque tienen deterioro del sensorio, pacientes con ventilación mecánica o porque son pacientes paucisintomáticos, en estos casos la PCR sería útil en el seguimiento con el mismo principio: su ascenso o descenso a medida que transcurren los días. Si la PCR desciende se supone mejoría y si asciende mala evolución. Su principal desventaja es la inespecificidad, ya que es un marcador de inflamación aguda y no propio de infecciones, por lo que otras enfermedades pueden elevar su concentración en el plasma y dificultarnos el diagnóstico y el seguimiento. Aun así continúa siendo una herramienta útil hoy disponible en la mayoría de los centros de salud donde se tratan pacientes con sepsis.

Tanto el TNF alfa como la IL-1 han presentado un comportamiento plasmático similar a la IL-6 y PCR, pero sus resultados han carecido de significancia estadística, por lo que estudios ulteriores son necesarios para un mejor entendimiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria y su incidencia sobre la mortalidad. Aún visto esto existen muchos autores les atribuyen capacidad predictiva para la mortalidad (55, 57, 58) con resultados significativos, autores con los cuales no concordamos por nuestros hallazgos. No existen dudas de que el TNF y la IL-1 son parte de la propagación (y probablemente del origen) del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, sin embargo creemos que el poder pronóstico de estas citoquinas no está claro, porque queda por discriminar los subtipos de TNF alfa y de IL-1 y sus subtipos de

Receptores. Hasta que no diferenciamos estos subtipos de receptores, tanto solubles (en el plasma) como sobre las membranas celulares opino que no habrá resultados contundentes en relación a este tema. Además debemos considerar que ésta tesis se realizó con pacientes de Argentina y los trabajos que encontraron resultados significativos son principalmente de Estados Unidos o Canadá, por lo que las etnias y el estilo de vida pueden llegar a jugar un papel importante. Debemos recordar que gran parte de la población de Norteamérica lleva un estilo de vida distinto al nuestro, con altos índices de obesidad y diabetes juvenil, situaciones éstas que generan estados proinflamatorios y que obviamente, complican la evolución clínica de la sepsis. Además en éstos trabajos los criterios de exclusión no han descartado todas las comorbilidades que puedan presentarse y de altísima frecuencia en sus medios, como diabetes o fallo cardíaco previo.

Evaluando la función respiratoria la PCR al ingreso nos predijo la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica, pero el incremento de esta molécula en estos pacientes no se acompaña con el descenso de la Presión de Oxígeno. Esto puede deberse a que la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica no sólo se debe a las cifras bajas de pO_2 sino también al estado general del paciente, su tensión arterial, su mecánica ventilatoria, entre otros parámetros clínicos y de laboratorio para decidir sobre si un paciente necesita un respirador o no. Cabe destacar que sobre este tópico no hemos encontrado bibliografía sobre sepsis, PCR y su valor predictivo sobre la necesidad de ventilación mecánica. No debemos dejar de mencionar que la ventilación

mecánica es un soporte usado sólo hasta resolver la causa subyacente que generó la descompensación y en la mayoría de los casos de sepsis su uso tiene como objetivo poner en reposo los músculos respiratorios para disminuir el consumo total de oxígeno por los mismos, ya que en un paciente con sepsis que está taquipneico ese consumo es elevado y genera deuda de oxígeno tisular, isquemia y respiración anaeróbica, con el consiguiente aumento del lactato y otros productos de respiración anaeróbica, generando acidosis metabólica. Quizás allí surja la elevación de PCR y conlleve en forma consecuente la necesidad de ventilación mecánica.

La Metaloproteasa 3 al ingreso sí pudo darnos predicción en ambos parámetros: fue significativa la diferencia entre los pacientes en insuficiencia respiratoria o no y fue significativa entre los pacientes que necesitaron respirador y los que no. Al ser un marcador inflamatorio inicialmente estudiado en patologías del hueso y del cartílago, la MMP-3 tiene funciones sobre todos los tejidos y restaría evaluar sus efectos claramente sobre el aparato respiratorio, y si altera tanto la permeabilidad capilar pulmonar como la síntesis de surfactante, responsables del distrés respiratorio del adulto. Tampoco hemos hallado bibliografía del comportamiento sobre la sepsis y la función respiratoria de la MMP-3. Además sabemos que la MMP-3 incide en forma directa sobre la fibrinólisis y actúa como regulador de ésta, ya que la plasmina activa las pro-MMPs y éstas generan cambios conformacionales en aquella alterando su actividad (82). Quizás sean necesarios estudios con más pacientes para evaluar la incidencia de coagulación intravascular diseminada en relación

a las cifras de MMP-3. Ahora es importante preguntarse: ¿Tendrá un papel regulador en la microangiopatía la MMP-3 en los pacientes con sepsis? Si generamos inhibición de la MMP-3 ¿Podríamos cambiar la mortalidad producida por microtrombosis? Y además se podrían abrir otras puertas más allá de la sepsis, como por ejemplo las enfermedades cardiovasculares, ya que si logramos alterar la fibrinólisis por otras vías es posible imaginar otras estrategias terapéuticas en la enfermedad coronaria, en los accidentes cerebrovasculares, en isquemia de miembros inferiores o intestinal, y en enfermedades tromboembólicas. Tampoco debemos olvidar el intento por reconocer los receptores de la MMP-3 ya que este hallazgo también podría tener impacto en la terapéutica, si logramos descubrir cuáles son las funciones de esta citoquina según los receptores que son estimulados.

Si interpretáramos al Distrés Respiratorio como una caída del índice que relaciona la Presión de Oxígeno y la Fracción Inspirada de oxígeno (PAFI) los datos que obtendríamos serían inexactos, ya que el distrés respiratorio es una entidad con una fisiopatología específica, con datos radiológicos, clínicos y de las presiones y complacencia pulmonar, situaciones éstas que son consideradas en la Escala de Murray. Allí se tienen en cuenta la radiografía de tórax, la PAFI, la complacencia pulmonar y la PEEP utilizada para ventilar al paciente. Valorando esta escala ningún paciente cumplió criterios de Distrés Respiratorio y es por tal motivo que no se ha evaluado mortalidad ni elevación de las citokinas, ya que usando sólo la PAFI podemos caer en

resultados no representativos y, probablemente, erróneos que llevan a interpretaciones no válidas o incorrectas.

Sabiendo que la PCR y la MMP-3 han tenido impacto además sobre la mortalidad no es un dato menor que podamos disponerlas en guardia para predecir gravedad: muerte o necesidad de ventilación mecánica en los pacientes con sepsis, aunque los parámetros clínicos o el APACHE II nos oriente a buena evolución. Cabe resaltar que la PCR es un marcador poco específico y actualmente disponible en muchos centros de salud. Queda todavía evaluar ampliamente si la MMP-3 tiene la sensibilidad y especificidad necesaria para predecir muerte o necesidad de ventilación mecánica en los pacientes con comorbilidades, lo cual no ha sido objetivo de esta tesis y para lo cual se necesitan más estudios con un mayor volumen de pacientes.

Si a los datos anteriores le sumamos que tanto la PCR como la MMP-3 también han tenido impacto en predecir fallo renal, nos encontramos frente a moléculas con un alto valor como índice pronóstico. Cabe evaluar también la sensibilidad y especificidad diagnóstica de las mismas. También podría ser útil la terapéutica anti-citoquina, evaluada ampliamente con otras moléculas (TNF alfa e IL-1) con resultados interesantes (15, 18, 19, 20) pero aún no aprobados por la FDA ni recomendados por las guías para el tratamiento de la sepsis, la sepsis severa o el shock séptico. Queda abierta la puerta hacia la búsqueda de inhibidores de MMP-3 en estudios ulteriores.

Al predecir el shock séptico o la necesidad de inotrópicos tanto la PCR como la MMP-3 han mostrado significancia. Principalmente esta última ya que

interviene a nivel de la fibrinólisis (82). A estos dos marcadores se les suma la IL-6. Estos datos nos llevan a pensar que las tres moléculas tienen impacto o alertan sobre el aparato cardiovascular y su reserva en pacientes con sepsis, la IL-6 y la PCR continúan en estudio y la MMP-3 con funciones todavía no resueltas, más allá de ser un marcador de inflamación. Se requieren más estudios para evaluar en forma completa el movimiento de estas citoquinas tanto en enfermedades cardiovasculares como en otros trastornos. De Lange y Bonten (59) han encontrado valor predictivo sobre el shock séptico a IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10, mientras nosotros hemos hallado esa predicción sólo para IL-6 y no para IL-1, coincidiendo con otros autores (60, 61). Para pacientes con shock séptico la IL-6 predijo mortalidad según Hein et al (62), datos que nosotros no hallamos, encontrando solo una tendencia, pero sin significancia. Quizás con un mayor número de pacientes encontraríamos diferencias estadísticamente significativas.

Al evaluar el Fallo Multiorgánico, otra vez, tanto la PCR como la MMP-3 predijeron su desarrollo. Sin embargo, la altísima significancia que alcanzó la MMP-3 nos alienta a que podamos contar con esta determinación para predecir gravedad y mala evolución por todo lo arriba mencionado. Tampoco hemos encontrado bibliografía que apoye o no nuestra teoría. Es muy importante también considerar el funcionamiento celular, situación que hemos observado sólo con pruebas de laboratorio y hallazgos a la cabecera del paciente. Sin embargo en autopsias de pacientes con sepsis se ha encontrado una disociación entre el funcionamiento orgánico y los hallazgos al microscopio,

existiendo pequeñas alteraciones anatomopatológicas que no coinciden con la gran falla en la función orgánica que presentan (67). Las principales alteraciones anatomopatológicas son la presencia de infartos pequeños producto de las microtrombosis por activación de la cascada de coagulación y daño endotelial producidos por la sepsis. Como he mencionado arriba, la MMP-3 altera el sistema fibrinolítico y esto quizás intervenga en forma directa en el fallo orgánico y finalmente en la muerte del paciente. Se cree que existe también una “hibernación” o “atontamiento” celular tal como ocurre en la isquemia del miocardio, quizás como respuesta a disminuir el consumo de oxígeno, molécula básica para el funcionamiento celular y con entrega disminuida en los pacientes con sepsis. Por lo tanto estas células que tienen disponibilidad de oxígeno disminuida ponen en reposo sus sistemas enzimáticos para ahorrar energía y sobrevivir, por lo tanto la función que cumplen se ve alterada y eso se expresa como fallo orgánico evidente en la clínica. Por este razonamiento creemos que MMP-3 cumple un papel crucial en el fallo multiorgánico, aunque son requeridos más estudios tanto in vivo como in vitro para confirmar o confrontar estos hallazgos.

Ninguna de las citoquinas estudiadas ha presentado datos relevantes sobre los días de internación y éstos últimos tampoco han incidido sobre la mortalidad de los pacientes, aunque como se sabe, incrementa los costos en salud, y generan un alto índice de complicaciones y morbilidad. Sería interesante contar con algún marcador para predecir estancia prolongada en el

hospital y sobre todo en terapia intensiva con estos fines, por lo que estudios más amplios son necesarios.

El hallazgo del neumococo en el cultivo de sangre eleva en forma significativa el TNF alfa, las IL-1 y 6, la PCR y la MMP-3, cuando se compara con pacientes con cultivos negativos. Queda claro que el hallazgo de bacterias en la sangre es expresión de que las defensas de huésped no pudieron contener la infección en el sitio donde se inició, y por lo tanto, podemos decir que el estado “inflamatorio” de estos pacientes es en teoría mayor, ya que no sólo muestra la falta de contención local de la infección, sino el incremento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación, con aumento del flujo local al sitio de infección. En general los cultivos positivos expresan mayor gravedad clínica y mayor estado inflamatorio como expresión de SIRS. Es importante destacar que el hallazgo de otros gérmenes en este trabajo también se acompañó de elevación de las mismas moléculas, pero el escaso número de pacientes con cultivos positivos para éstos gérmenes no ha permitido establecer conclusiones por lo que son necesarios más estudios para evaluar este parámetro. No existen trabajos en adultos con sepsis que comparen los hallazgos microbiológicos con las citoquinas con resultados significativos. Además queda observar que muchos pacientes han recibido antibióticos antes de que sean hemocultivados, por tratamientos previos, y este hecho genera que esos cultivos en muchos casos sean negativos. Se abre otra puerta de investigación para esos pacientes, si en pacientes con administración previa de antibióticos con cultivos negativos y citoquinas elevadas tienen mayor mortalidad que

pacientes en las mismas condiciones con citoquinas poco elevadas. Es importante también el estudio de otros gérmenes productores de sepsis, como los bastones gram negativos, e incluso virus y hongos, éstos últimos sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, pacientes éstos excluidos de este trabajo, pero punto muy crítico a estudiar ya que en esta etapa de la medicina con tantos avances en tratamientos inmunosupresores y quimioterápicos en algunos pacientes (enfermedades oncohematológicas, tumores sólidos, colagenopatías, enfermedades glomerulares, psoriasis y otras enfermedades dermatológicas, por nombrar solo algunas) genera infecciones por gérmenes poco frecuentes en pacientes inmunocompetentes, por citar algunos: Citomegalovirus, Cándidiasis diseminada, Aspergilosis, etc. El estudio de éstos pacientes también debe ser efectuado ya que si bien la elevación de citoquinas y otros marcadores de inflamación pueden producirse por sus enfermedades de base, se podría encontrar un valor de corte para cada molécula que prediga morbi-mortalidad, ya que la biología de estos gérmenes todavía está en estudio y sus productos pueden generar inflamación sistémica.

Un punto fundamental a tener en cuenta es el origen de la infección que generó la sepsis, si el paciente se infectó en la comunidad o en el nosocomio. Dada la virulencia y resistencia antibiótica de los gérmenes intrahospitalarios resulta interesante el estudio de las citoquinas en estos pacientes, también evaluando si son Gram negativos (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* o *E. coli* productoras de Beta Lactamasa de Espectro Extendido) o Gram positivos (*S.aureus* meticilin resistente o vancomicin resistente). Es

necesario también el estudio de gérmenes que afectan pacientes inmunosuprimidos, como son los hongos (*Cándida spp*, *Aspergillus spp*, entre otros) o virus (*Citomegalovirus*, *Epstein Barr*, *Herpesvirus*, etc). Aquí tampoco debemos dejar de mencionar a bacterias intracelulares. Sería importante tener la cinética del comportamiento de las citokinas en infecciones producidas por estos gérmenes para estimar luego cifras que puedan o no predecir mala evolución o fallos orgánicos. Cómo es de suponer por los criterios de exclusión de este trabajo no hemos incluido pacientes inmunosuprimidos que puedan tener infecciones por estos últimos gérmenes mencionados.

No hemos podido realizar curvas de mortalidad de Kaplan-Meier porque el número necesario a tratar para poder obtener resultados fidedignos era superior al número de pacientes que teníamos en el protocolo. Este número de pacientes sólo nos ha permitido obtener diferencia entre medias. Es imprescindible realizar trabajos multicéntricos a gran escala para poder establecer el poder estadístico de estas moléculas sobre la mortalidad, sobre todo MMP-3, con el objetivo de incluirla en los parámetros pronósticos en estos pacientes, como predictor de mortalidad, fallo renal, necesidad de ventilación mecánica, uso de inotrópicos o vasopresores y fallo multiorgánico. No es un dato menor la implicancia que tiene la MMP-3 en la morbi mortalidad pero es primordial incrementar el número de casos para poder comparar con curvas de supervivencia. Quizás trabajos a gran escala multicéntricos puedan aportar estos datos, hasta el momento el número de pacientes incluidos en este trabajo no es suficiente para dichos cálculos estadísticos. Debemos evaluar también

otras metaloproteasas ya que muchas de ellas son marcadoras de inflamación y quizás nos puedan aportar datos en este tipo de pacientes.

Por último cabe mencionar también el interés en hallar marcadores de “hibernación” celular, ya que llevan al fracaso de las funciones que cumplen. También sería de gran importancia estudios “in vitro” para evaluar el comportamiento de las citokinas en células en “hibernación” y los mecanismos moleculares que llevan a las células a ese estado. ¿ Cuáles son los mecanismos que llevan a una célula a poner en reposo sus actividades? ¿Es sólo el deterioro en la disponibilidad de oxígeno que hace que las células queden “aturdidas”? ¿O quizás intervienen otras moléculas con señalización intracelular que ordenan el cese de las funciones? Volvemos al microambiente celular como responsable en parte del funcionamiento de las células vecinas. ¿Qué importancia tienen aquí las especies reactivas del oxígeno y metabolismo anaerobio? ¿Alcanza esto para justificar el cese de las funciones en algunas células? ¿O ese microambiente también intervienen segregando moléculas con capacidad de alterar la actividad que se produce en esas cercanías? Además cabe preguntarse por ejemplo: ¿Quién es el responsable en una meningitis del fallo hepático cuando casi no se observan focos de necrosis hepática en las autopsias? ¿Es el déficit de oxígeno? ¿Son las citokinas que viajan a distancia? ¿Son moléculas de producción local? ¿Son los macrófagos locales quienes comandan la anergia de los hepatocitos por secreción parácrina? Y la pregunta de mayor interés que me gustaría responderme: ¿Cómo se controla ese estado quiescente de las células y cómo hacemos para revertir ese estado y poner a

trabajar nuevamente a esa célula dormida? La respuesta a ésta pregunta es interesante desde el punto de vista terapéutico, ya que preservando la función de los órganos afectados lejos del insulto inicial en la sepsis en teoría debería cambiar drásticamente la morbimortalidad en estos pacientes. Aun así estamos lejos de conocer esa respuesta, pero queda menos camino por recorrer, ya que existen varios estudios que observan y analizan las cascadas de señalización intracelular que llevan a la célula a “dormir” o a “suicidarse”.

CONCLUSIÓN

La mortalidad en la sepsis continúa inaceptablemente alta. El estudio de la fisiopatología y de los factores que ensombrecen el pronóstico todavía está en desarrollo y resulta fundamental su conocimiento y comprensión para guiar el tratamiento y poder virar la mortalidad y las complicaciones.

Creemos que las citokinas proinflamatorias, antiinflamatorias y el óxido nítrico nos pueden ayudar a entender esta “orquesta molecular” que nos lleva a una “orquesta sintomatológica”. Su comportamiento plasmático puede iluminar el camino para resolver el misterio de la sepsis, y, en un futuro espero que no muy lejano, darnos las bases para el tratamiento farmacológico interviniendo sobre los efectos de las citokinas sobre el organismo.

No hemos encontrado capacidad de predicción de mortalidad en TNF alfa, IL-6 y Óxido Nítrico en pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico, mientras que IL-1, PCR y MMP-3 se elevan en forma significativa en aquellos pacientes cuya evolución es mala y fallecen. Estudios ulteriores son necesarios para delimitar la utilidad de estas moléculas como parámetro de gravedad y para predecir mortalidad.

Identificar subtipos de citokinas y sus receptores también es un desafío para los próximos trabajos, ya que se pueden abrir puertas no sólo para el pronóstico sino para el tratamiento de esta grave entidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 1303-1310
- 2- Torradela de Reynoso P, Jiménez Pérez M; Sepsis, Sepsis Grave y Shock Séptico, en: Farreras – Rozman, Medicina Interna, Decimosexta Edición, Elsevier España, Barcelona, 2008, pp: 2580-2586
- 3- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al; Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients; Am J Respir Crit Care Med; 2003; 168: 77-84
- 4- Trzeciak S, Zanotti-CAvazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP; Inclusion Criteria for Clinical Trials in Sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact?; Chest 2005, 127; 242-245
- 5- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; 2001 SCCM/ESIMC/ACCP/ATP/SIS International Sepsis Definitions Conference; Crit Care Med; 2002; 31: 1250-1256
- 6- Bone RC, Balk RA, Serra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al; Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine; Chest; 1992; 101:1644-1655.
- 7- Medzhitov R, Janeway C Jr; The Toll receptor family and microbial recognition; Trends Microbiol; 2000; 8: 452-456

- 8- Kollef MH, Schuster DP; The acute respiratory distress syndrome; N Engl J Med; 1995; 332: 27-37
- 9- Hotchkiss RS, Karl IE, The Pathophysiology and Treatment of Sepsis, N Engl J Med, 2003, 348;2: 138-150
- 10- Root RK, Marrie TJ, Lodato RF et al; A multicenter, double blind, placebo-controlled study of the use of Fligrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis; Crit Care Med (in press)
- 11- Mutunga M, Fulton B, Bullock R, Batchelor A, Gascoigne A, Gillespie JI, Baudouin SV; Circulating Endothelial Cells in Patients With Septic Shock; Am J Respir Crit Care Med 2001; 163.195–200.
- 12- Opal SM, DePalo VA; Antiinflammatory cytokines; Chest, 2000, 117: 1162-1172
- 13- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al; Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice; Proc Natl Acad Sci USA, 1999; 96: 14541-14546
- 14- Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, et al; Caspase inhibitors improve survival in sepsis, a critical role of the lymphocyte; Nat Immunol; 2000; 1: 496-501
- 15- Marshall J, Panacek EA, Teoh L, Barchuk W; Modeling organ dysfunction as a risk factor, outcome, and measure of biological effect in sepsis: results of the MONARCS trial (Abstract); Crit Care Med; 2000; 28(Supl): Abstract 64
- 16- Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K; Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in

ARDS: Plasma IL-1 and IL-6 Levels Are Consistent and Efficient Predictors of Outcome Over Time; Chest; 1995; 107: 1062-1073

17- De Freitas I, Fernández-Somoza M, Essenfeld-Sekler E, Cardier JE; Serum Levels of the Apoptosis-Associated Molecules, Tumor Necrosis Factor- α /Tumor Necrosis Factor Type-I Receptor and Fas/FasL, in Sepsis; Chest; 2004; 125: 2238-2246

18- Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al.; Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial; Crit Care Med; 1994; 22: 12-21.

19- Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL, et al.; Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group; JAMA; 1994; 271(23):1836-1843

20- Opal SM, Fisher JC Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M; 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(7): 1115-1124

- 21- Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Nieto HC, Bozza PT; Cytokine Profiles as Markers of Disease Severity in Sepsis: a Multiplex Analysis; *Critical Care* 2007; 11: R49.
- 22- Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL; Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis; *Crit Care Med.* 2006 Apr; 34(4):1225-33.
- 23- Bernard GR et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial. Phase 3b, Multicenter study of drotrecogin alfa in severe sepsis (ENHANCE US). *Chest* 2004; 125: 2206-2216.
- 24- Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347:1027-1030.
- 25- Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347:1030-4.
- 26- Warren BL, Eid A, Singer P, et al; High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial; *JAMA*; 2001; 286(15): 1869-1878
- 27- MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, et al; Patterns of septic shock in man: A detailed study of 56 patients; *Ann Surg*, 1967; 166: 543-562
- 28- Munford RS; Sepsis, en: Mandell, Douglas y Bennett *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*; Sexta Edición, Elsevier Churchill Livingstone, 2006; pp 906-926,
- 29- 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.

- 30- Sevransky JE, Nour S, Susla GM, Needham DM, Hollemberg S, Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature; Crit Care 2007; 11: R67
- 31- Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. Crit Care Clin; 2000; 16: 215-230
- 32- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359- 1367.
- 33- Annane D, Sebille V, Charpentier C; et al.; Effect of treatment with low doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock; JAMA, 2002; 288; 862-871
- 34- Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E; A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol level and cortisol response to corticotrophin; JAMA; 2000; 283: 1038-1045
- 35- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Rheinhardt K, Cutbertson BH, Payen D, Briegel J, Corticus Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock; N Engl J Med 2008; 358: 111-124
- 36- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ; Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients; N Engl J Med. 2009; 360(13):1283-97.

- 37- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grend S, Olthoff D, Jaschiniski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; Intensive Insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis; *N Engl J Med*. 2008; 358(2):125-39.
- 38- Jeong SJ, Song YG, Kim CO, Kim HW, Ku NS, Han SH, Choi JY, Kim JM; Measurement of Plasma sTREM-1 in Patients with Severe Sepsis Receiving Early Goal-Directed Therapy and Evaluation of Its Usefulness; *Shock*. 2012 Mar 5.
- 39- Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, Masiá-Canuto M, Broch-Porcar MJ, Arizo-León D, González-Tejera M, Bonilla-Rovira F, Gutiérrez F; Prognostic value of the sTREM-1 plasma values in patients with sepsis: a cohort study; *Med Intensiva*. 2010; 34(4):231-6.
- 40- Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, Velásquez S, Gómez ID, Toro F, Ospina S, Bedoya V, Arango CM, Valencia ML, De La Rosa G, Gómez CI, García A, Patiño PJ, Jaimes FA; Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department; *Acad Emerg Med*. 2011; 18(8):807-15.
- 41- Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, Masiá M, González-Tejera M, Arizo-León D, Porcar MJ, Bonilla-Rovira F, Gutiérrez F; Diagnostic accuracy of

sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome; Clin Biochem. 2010; 43(9):720-4.

42- Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L; Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study; BMC Infect Dis. 2011; 11:11-53.

43- Průcha M, Herold I, Zazula R, Dubská L, Kavka B, Dostál M; Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of patients with sepsis syndrome in intensive care units; Vnitr Lek. 2003; 49(7):541-7.

44- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL; Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms; Arch Intern Med. 2011; 171(15):1322-31.

45- Schuetz P, Albrich W, Mueller B; Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future; BMC Med. 2011; 9:107.

46- Delibegovic S, Markovic D, Hodzic S; APACHE II scoring system is superior in the prediction of the outcome in critically ill patients with perforative peritonitis; Med Arh. 2011;65(2):82-5.

47- Nguyen HB, Banta JE, Cho TW, Van Ginkel C, Burroughs K, Wittlake WA, Corbett SW; Mortality predictions using current physiologic scoring systems in

patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle; Shock. 2008; 30(1):23-8.

48- Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G; Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II; Respir Care. 1995 ; 40(10):1042-7.

49- von Bierbrauer A, Riedel S, Cassel W, von Wichert P; Validation of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scoring system and comparison with APACHE II in German intensive care units; Anaesthetist. 1998 ; 47(1):30-8.

50- Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E; Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review; Crit Care. 2008; 12(6):R161.

51- Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA; C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study; Intensive Care Med. 2008; 34(3):481-7.

52- Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H; Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients?; Intensive Care Med. 2009; 35(5):909-13.

53- Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA; C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study; Crit Care Resusc. 2007; 9(1):19-25.

- 54- Silvestre J, Coelho L, Póvoa P; Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker?; *BMC Anesthesiol.* 2010; 27;10:17.
- 55- Punyadeera C, Schneider EM, Schaffer D, Hsu HY, Joos TO, Kriebel F, Weiss M, Verhaegh WF; A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity; *J Emerg Trauma Shock.* 2010; 3(1):26-35.
- 56- Riché F, Panis Y, Laisné MJ, Briard C, Cholley B, Bernard-Poenaru O, Graulet AM, Guéris J, Valleur P; High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients; *Surgery.* 1996 ; 120(5):801-7.
- 57- Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP; High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group; *Am J Med.* 1991; 91(1):23-9.
- 58- Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL; Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis; *Shock.* 2005; 23(6):488-93.
- 59- de Lange DW, Bonten MJ; Can we predict septic shock in patients with hospital-acquired pneumonia?; *Crit Care.* 2005; 9(6):640-1.

- 60- Groeneveld AB, Tacx AN, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE; Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection; Clin Immunol. 2003 ; 106(2):106-15.
- 61- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D; Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia; Crit Care Med. 1997 ; 25(4):607-13.
- 62- Hein OV, Misterek K, Tessmann JP, van Dossow V, Krimphove M, Spies C; Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome; Crit Care. 2005 ; 9(4):R323-30.
- 63- Eskandari MK, Bolgos G, Miller C, Nguyen DT, DeForge LE, Remick DG; Antitumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. J Immunol 1992; 148:2724-30.
- 64- Echtenacher B, Weigl K, Lehn N, Mannel DN; Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice. Infect Immun 2001; 69:3550-5.
- 65- Zeni F, Freeman BF, Natanson C; Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 1997; 25:1095-100.
- 66- Heidecke C-D, Hensler T, Weighardt H, et al; Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. Am J Surg 1999; 178:288-92.

- 67- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al; Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27:1230-51.
- 68- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al; Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166:6952-63.
- 69- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al; Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002; 168:2493-500.
- 70- Fukuzuka K, Edwards CK III, Clare-Salzler M, Copeland EM III, Moldawer LL, Mozingo DW; Glucocorticoid-induced, caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278:R1005-R1018.
- 71- Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, DeMaso CM, Ayala CA, Chaudry IH; The induction of accelerated thymic programmed cell death during polymicrobial sepsis: control by corticosteroids but not tumor necrosis factor. *Shock* 1995; 3:259-67.
- 72- Csontos C, Foldi V, Pálinkas L, Bogar L, Röth E, Weber G, Lantos J.; Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns--prognostic value of interleukin-10; *Burns*. 2010; 36(4):483-94.
- 73- Rose WE, Eickhoff JC, Shukla SK, Pantrangi M, Rooijackers S, Cosgrove SE, Nizet V, Sakoulas G.; Elevated serum interleukin-10 at time of hospital

admission is predictive of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia; *J Infect Dis.* 2012; 206(10):1604-11.

74- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991–4995.

75- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;410:1103-1107.

76- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene 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.

77- Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN 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: 792–96.

78- Gibot S, Cravoisy A.; Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection; *Clin Med Res.* 2004; 2(3):181-7.

79- [Carlson DL](#), [Horton JW](#).; Cardiac molecular signaling after burn trauma; 2006; 27(5):669-75.

80- [Parker MM](#).; Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock; [New Horiz.](#) 1998; 6(2):130-8.

- 81- [Baliya TM](#), [Lowry SF](#).; Lipopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction; [Curr Opin Infect Dis](#). 2011; 24(3):248-53.
- 82- [Lijnen HR](#).; Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity; [Biochemistry \(Mosc\)](#). 2002 ; 67(1):92-8.