

## Sepsis & Shock Séptico: Qué, Cuándo y Cómo

Luis H. Tello, DVM, MS

Medical Advisor

Banfield the Pet Hospital

La sepsis y el shock séptico son complicaciones comunes en la práctica de pequeños animales y son la causa más común de muerte en las unidades de cuidados intensivos que no tratan con pacientes cardíacos.

El Centro de Control de Enfermedades y Prevención ubicado en Atlanta, Georgia, reporta una incidencia de 164,000 casos de sepsis en USA en 1979 a 660,000 casos en el 2000, siendo la onceava causa de muerte con un 9,3% de todas las muertes humanas.

En medicina humana la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina Intensiva, de 1990, llegaron a un acuerdo en cuanto algunas definiciones, definiendo sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de infección bacteriana, viral, fúngica o parasitaria. Por lo tanto, se reconoció que la sepsis es simplemente parte de una evolución continua de un síndrome que evoluciona o incluye SRIS, Sepsis, Shock séptico y al Síndrome de Falla Multiorgánica.

El shock ha sido definido como “un desbalance crítico entre el aporte de oxígeno y nutrientes a las células y el consumo celular de oxígeno y nutrientes. El Shock puede ser cualquier síndrome, estado de enfermedad, o injuria que resulta en un descenso crítico del flujo sanguíneo efectivo. La falta de flujo sanguíneo efectivo lleva a trastornos en el metabolismo celular y finalmente a la muerte celular. Cuando permanece sin atención, el shock lleva a disfunción y falla multiorgánica, culminando en la muerte”.

El shock ha sido dividido en cuatro clasificaciones:

1. **Hypovolémico:** shock debido a la pérdida de volumen circulante
2. **Cardiogénico:** falla de bomba
3. **Distributivo:** shock vasogénico debido a vasodilatación periférica
4. **Obstructivo:** obstrucción al flujo

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) es un síndrome complicado que puede ocurrir como consecuencia de infección, lesiones por quemaduras, congelamiento, y muchas otras agresiones o injurias. Actualmente, el SIRS se define como la condición presente en los pacientes que muestran dos o más de los siguientes criterios:

1. Temperatura > 103.5 o < 100.0°F (> 39.7 o < 37.8°C)
2. Frecuencia cardiaca > 160 latidos por minuto (perro) o > 250 lpm (gato)
3. Frecuencia Respiratoria > 30 lpm
4. PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg.
5. Conteo de células blancas > 19,000 o < 4,000 o > 10% neutrófilos en banda

Muchas condiciones contribuyen a la propagación de la infección, la sepsis y el shock séptico asociado. El uso excesivo de corticoesteroides, terapias inmunosupresoras, la subestimación de las infecciones nosocomiales en las clínicas veterinarias, el uso o mantenimiento inadecuado de catéteres endovenosos son algunas de las razones por las cuales el shock séptico se ha hecho más frecuente para los médicos veterinarios.

El manejo efectivo requiere un reconocimiento temprano de los primeros signos relacionados a la inflamación sistémica. A pesar de que la inflamación es la respuesta normal del organismo a la infección, en la sepsis severa, la regulación de esta respuesta se ve alterada, resultando en una respuesta exagerada, que lleva a diversas manifestaciones clínicas: depresión mental, hiper o hipotermia, taquicardia, conteo de leucocitos elevado o anormalmente disminuido con o sin desvío a la izquierda.

En respuesta a la presencia de patógenos, las células mononucleares (monocitos y macrófagos) producen y liberan citoquinas con una actividad proinflamatoria marcada que asisten los mecanismos de defensa, atrayendo y activando a los neutrófilos. Sin embargo, este mecanismo puede también producir activación diseminada de la coagulación e impedimento e incluso supresión de la fibrinólisis.

Así, podremos decir que la Sepsis causa disfunción de la hemostasis mediante el estímulo de una cascada pro-inflamatoria no controlada, coagulación excesiva con deterioro de la fibrinólisis lo que contribuye o alimenta la respuesta inflamatoria, y ocasiona hipoperfusión microvascular, disfunción multiorgánica y alta mortalidad. La magnitud de la cascada de eventos se ve influenciada por la virulencia de los patógenos y sobre todo por las capacidades de respuestas del hospedero.

Los pacientes en shock séptico temprano pueden mostrar membranas mucosas color rojo ladrillo con acortamiento del tiempo de relleno capilar (TLLC < 1 seg), taquicardia, fiebre, pulsos saltones y pueden sentirse calientes al tacto debido a la vasodilatación periférica. A medida que el shock séptico progresa, las membranas mucosas pueden adquirir una apariencia "barrosa", TLLC se prolonga >2 seg, los pulsos se debilitan y las extremidades se hacen frías al tacto. Los pacientes que se presentan en la clínica veterinaria con estos signos deberán ser evaluados rápidamente para iniciar rápidamente una terapia de resucitación. Una aproximación de "equipo" ayuda a que este proceso de evaluación y tratamiento fluya eficientemente. Mientras que el

clínico realiza el examen clínico, el técnico puede realizar la colecta de muestras y colocar catéteres y la recepcionista puede ir obteniendo la historia o anamnesis mediante un cuestionario dirigido al propietario.

Los propietarios de las mascotas que se presentan con cualquiera de los signos previamente mencionados deben ser indagados de forma cautelosa para determinar cuales son los factores predisponentes en la historia del paciente. La terapia inmunosupresora para enfermedades inmunomediadas y/o la quimioterapia para diversas formas de cáncer son causantes predisponentes comunes. Las enfermedades metabólicas subyacentes como el hiperadrenocorticismio, la diabetes mellitus, y las infecciones virales como la parvovirus pueden colocar al paciente en riesgo de desarrollar sepsis.

Los dueños de hembras enteras deben ser cuestionados acerca de preñez reciente y presencia de ciclos estrales. Adicionalmente deberá determinarse si el paciente a estado expuesto a otros animales (salvajes o domésticos) y si ha existido algún tratamiento médico o quirúrgico reciente (bipsias, remoción de cuerpos extraños, etc)

Se deberán obtener muestras sanguíneas para hemocultivo, hemograma completo, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, panel bioquímico así como análisis de gases sanguíneos. Además, deberá obtenerse una muestra de orina por citocentesis para cultivo y urianálisis.

La meta en el tratamiento del shock séptico es mejorar y maximizar la entrega de oxígeno a los tejidos para satisfacer las demandas metabólicas. Deberán colocarse dos o más catéteres del mayor calibre posible para la administración de fluidos, y siempre que sea posible deberá colocarse un catéter venoso central en la vena yugular para poder controlar la presión venosa central (PVC).

La tasa de administración y el fluido de elección en la fluidoterapia de los pacientes con sepsis sigue siendo un tema muy controvertido. La fluidoterapia podrá iniciarse con cristaloideos isotónicos a una dosis de 70 – 90ml/kg en perros y 45 – 60 ml/kg en los gatos, tratando de alcanzar la estabilidad hemodinámica (presión arterial, TLLC, PVC, adecuada calidad y frecuencia de pulso femoral, color de membranas mucosas, temperatura periférica).

Si no se observa una respuesta adecuada a la terapia, el volumen restante podrá ser proporcionado con coloides como el Haemacell, Dextrano o Haes-steril (10- 20 ml/kg/día). La administración de coloides también debe ser considerada cuando las proteínas plasmáticas totales se encuentren por debajo de 3.5 gm/dl. En los gatos, se obtiene una mejor respuesta administrando bolos de coloide de 5 – 10ml/gato. Si la glicemia se encuentra por debajo de 60mg/dl, un bolo de dextrosa al 50% deberá administrarse a una dosis de 0.5 – 1 ml/kg, diluido en igual volumen de solución de solución salina, iv.

Se debería intentar identificar el microorganismo patógeno actuante, mediante el muestreo aséptico de las probables fuentes de infección y la realización de cultivos y antibiogramas. Mientras se esperan los resultados, la terapia antibiótica intravenosa empírica dirigida a todas las fuentes de infección

potenciales deberá ser iniciada lo antes posible. El espectro antibiótico deberá siempre incluir a *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *E. coli*.

Los procesos infecciosos que requieran drenaje y desbridamiento quirúrgico deben ser abordados lo antes posible. La inestabilidad cardio-respiratoria no es una excusa aceptable para demorar el abordaje quirúrgico cuando la sepsis es la causante de dicha inestabilidad.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a los pacientes con shock son la sepsis y ulceración GI. El uso de Famotidina o Ranitidina pueden reducir el riesgo de ulceración. Si existe evidencia de hemorragia GI, deberá administrarse Sucralfato 1 – 5ml TID mediante un tubo orogástrico si fuera necesario.

La nutrición es la clave para maximizar las probabilidades de recuperación de los pacientes sépticos, y la nutrición enteral es la mejor elección para alimentar tanto al paciente como al enterocito. Si el paciente no se alimenta a pesar de una adecuada terapia de protección GI y la administración de drogas antieméticas, deberá colocarse un tubo de faringo o esofagotomía para realizar una terapia de nutrición enteral a corto plazo. La nutrición parenteral total es muy onerosa, y no provee nutrición a los enterocitos.

Finalmente, el cuidado hospitalario y de enfermería adecuado es muy importante para lograr el confort del paciente. Es muy importante la prevención de las escaras de decúbito lo que se logra mediante una cama adecuada cubierta de material absorbente para prevenir las escaldaduras por heces u orina. Los catéteres deberán ser chequeados diariamente y el punto de punción deberá ser desinfectado como rutina.

### **Principales efectos de las Citoquinas**

**Histamina:** aumenta la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso

**Serotonina.** Causa los mismos efectos que la histamina

**PAF:** causa la liberación de mediadores plaquetarios, aumenta la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y la activación de los neutrófilos, existe alguna evidencia que demuestra que podría jugar un rol en la necrosis intestinal

**Tromboxanos:** causan agregación plaquetaria y de polimorfonucleares PMN, y vasoconstricción

**IL-8:** causan atracción monocitaria

**C3a:** causa contracción del músculo liso y degranulación de mastocitos

**C5a:** provoca contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad capilar, atracción y activación de neutrófilos y macrófagos.

**Cininas:** vasodilatación, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad capilar

**Sistema fibrinolítico:** aumento de la permeabilidad vascular, atracción de macrófagos y neutrófilos

**PgE2:** vasodilatación e incremento de la actividad de la histamina

**LtB4:** atracción de neutrófilos, sinergismo con la PgE2, aumento de la fuga endotelial

**LtD4:** contracción del músculo liso, incremento de la permeabilidad vascular

**LtC4:** depresión de la contractilidad cardíaca

### **Existe algo nuevo en el Tratamiento de la Sepsis?**

**Drotrecogina alfa activada:** la proteína C activada, Xigris®, Lilly, Alemania fue desarrollada en 2001 como un producto recombinante humano, ha demostrado ejercer efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la producción de citoquinas en los monocitos y al reducir las interacciones adhesivas entre los neutrófilos y las células endoteliales. Bernard et al, 2001, reportó que el Xigris® reduce substancialmente la mortalidad en humanos con sepsis. Luego de un informe preliminar de Healy, 2002, en Noviembre de 2001, la Drotrecogina alfa, fue aprobada para su uso clínico en USA, pero todavía existe extenso debate acerca de los beneficios y riesgos potenciales, sobre todo en infantes o grupos de bajo riesgo.

**Factor Inhibidor de la Migración de los Macrófagos (MIF):** MIF es una citoquina producida por las células T, macrófagos, células pituitarias, monocitos, y algunas otras. MIF puede activar la producción de citoquinas pro-inflamatorias en los macrófagos y ha sido encontrada en el plasma de pacientes con sepsis severa y shock séptico. Mitechell, en 2002, reporta que el bloqueo del MIF mejoraba la sobrevivencia de los modelos en ratones y que su administración incrementaba la mortalidad en un modelo de desafío con LPS. Sin embargo, ciertas evidencias reportadas por Satoskar et al, 2001, sugieren que la inhibición del MIF puede dificultar la actividad de los macrófagos contra otras agresiones como parásitos y las infecciones por *Salmonella*.

**Inhibidor de la sintetasa de Óxido Nítrico:** el óxido nítrico es un producto celular ampliamente distribuido que produce vasodilatación severa e hipertensión, a pesar de muchos otros efectos deletéreos en los pacientes con sepsis. Bakker et al, 2004 reporta que el uso de un inhibidor específico de la enzima sintetizadora, mejora la resolución de las condiciones de shock en pacientes con sepsis severa y shock séptico.

**Filtros Venosos:** El tromboembolismo es una complicación bien reconocida en los pacientes sépticos. La coexistencia de trombosis

venosa, en pacientes con trauma múltiple o en status séptico como consecuencia de quemaduras extensas, podría contraindicar la terapia anticoagulante. Waknini, 2003, comunicó que utilizando un Filtro en la Vena Cava de los pacientes sépticos se obtenía una mejora considerable en el manejo del tromboembolismo si se la comparaba con la terapia anticoagulante regular.

**N-acetilcisteína (NAC):** NAC es un precursor del glutatión que tiene una amplia actividad antioxidante. Muchos estudios han demostrado que el uso de NAC en pacientes sépticos puede resultar benéfico debido a una mejora en la funcionalidad hepática y a una reducción en la adhesión de las citoquinas. Paterson, 2003 y Vargas, 2004 reportaron resultados que respaldaban el uso de NAC en pacientes sépticos.

**Vasopresinas y sus análogos:** la vasopresina estimula los receptores V1 a nivel vascular (vasoconstricción) y los receptores V2 en el riñón (reabsorción renal de agua). Ambos efectos pueden incrementar la presión arterial durante la vasodilatación severa observada en fases de shock vasoactivo en estadios tardíos de la sepsis. Por otro lado, Tsuneyoshi y Boyle, 2003 describe que la vasopresina tiene actividad fibrinolítica que puede resultar de utilidad en el tratamiento del shock séptico

## Referencias

1. Bakker J, *et al.* (2004) Administration of the Nitric Oxide synthase inhibitor (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004, 32: 1-2.
2. Healy DP. (2002). New and emerging therapies for sepsis. *Ann. Pharmacother.* 36, 648-654.
3. Mitchell RA, *et al.* (2002). Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proceedings Nat. Acad. Sc. USA* 99, 345-50.
4. Patterson R, *et al.* (2003). The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kB activation, Interlulin-6, Interlukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit. Care Med.* 31 (11) 2574-8.
5. Vargas O, *et al.* (2004). N-acetylcysteine decreases lactate signal intensities in liver tissue and improves liver function in septic shock patients. *Crit. Care* 8(2) 66-71.

6. Satoskar AR, *et al* (2001). Migration-inhibitory factor gene deficiency mice are susceptible to cutaneous *Leishmania major* infection. *Infect. Immun.* 69, 906-11.
7. Tsuneyoshi I, Boyle WA. (2003). Vasopressin: new uses for and old drug. *Contemp. Crit. Care.* 1: 1-11
8. Waknine Y. 2003 Prophylactic use of vena cava filter in septic patients. *Arch. Surg.* 138, 1245-48.
9. Martin GS, Mannino DM, Moss IM. Sepsis trends in the United States. *Crit Care Med.* 2001;29:A8.
10. Aird WC. Late breaking session. Sepsis, definitions revisited: Results of international conference. Program and abstracts of the 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; January 26-30, 2002; San Diego, California.
11. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
12. Bernard GR. Late breaking session. Sepsis, definitions revisited: Results of international conference. Program and abstracts of the 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; January 26-30, 2002; San Diego, California.
13. Chiron announces results of phase III study of tifacogin in severe sepsis. Accessed December 18, 2001.
14. Warren BL, Eid A, Singer P, *et al*, for the KyberSept Trial Study Group. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1869-1878.
15. Ely EW. Late breaking session. Sepsis, definitions revisited: Results of international conference. Program and abstracts of the 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; January 26-30, 2002; San Diego, California.