Fisiopatología y tratamiento de la sepsis

Revisión y puesta al día sobre un problema que, a pesar de las mejoras en el pronóstico, continúa siendo grave y muchas veces letal

Autor: Gotts JE, Matthay MA Fuente: BMJ 2016; 353: i1585 Sepsis: pathophysiology and clinical management

Resumen

La sepsis, la sepsis grave y el shock séptico representan respuestas inflamatorias sistémicas cada vez más intensas a la infección. La sepsis es frecuente en la población anciana y afecta mucho más a pacientes con cáncer e inmunodeficiencia.

En su forma más grave, la sepsis causa disfunción multiorgánica que puede producir un estado de enfermedad crónica grave caracterizada por disfunción inmunitaria y catabolismo. A pesar de las dudas que aún existen con respecto al tratamiento hemodinámico y del fracaso de varios tratamientos en estudios clínicos, los tratamientos que se están investigando se orientan hacia la disfunción orgánica e inmunitaria inducida por la sepsis. Los resultados terapéuticos han mejorado mucho, probablemente debido al diagnóstico precoz y la reanimación con líquidos, la administración rápida de antibióticos eficaces y otras mejoras de los cuidados de apoyo para los pacientes graves. Algunas de estas mejoras son la ventilación protectora de los pulmones, el mejor uso de los hemoderivados y las estrategias para disminuir las infecciones intrahospitalarias.

INTRODUCCIÓN

Aunque tiempo que se la conoce, la sepsis no se definió clínicamente hasta fines del siglo XX, principalmente debido a que los pacientes no sobrevivían lo suficiente como para ser estudiados o desarrollar secuelas de disfunción orgánica. A medida que la atención médica y los resultados terapéuticos mejoraron, se evidenció la necesidad de una terminología más precisa. A principios de la década de 1990, el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) publicaron una declaración de consenso que definió el síndrome de repuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico, haciendo hincapié en un continuum de inflamación aguda y disfunción orgánica.

Con una revisión modesta en 2001, estas definiciones, si bien fueron cuestionadas, formaron la base de las investigaciones de los últimos 25 años. En febrero de 2016 la European Society of Intensive Care Medicine y la SCCM publicaron nuevas definiciones de consenso de la sepsis y los criterios clínicos relacionados con ésta. Los cambios más importantes fueron:

• Se eliminaron los términos SRIS y sepsis grave

• La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección

• La disfunción orgánica se redefinió en términos de un cambio en la puntuación basal SOFA (por las siglas del inglés de: evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica)

• El shock séptico de redefinió como el subconjunto de sepsis en el que las alteraciones subyacentes circulatorias y celulares o metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.

Los nuevos conocimientos sobre la sepsis aún no se tradujeron en tratamientos específicos. No obstante, la mortalidad descendió, aunque la gravedad y la incidencia de la sepsis aumentaron. En esta revisión dirigida a los especialistas en cuidados intensivos y campos relacionados, se repasan críticamente los últimos 35 años de estudios publicados sobre la temática.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante los últimos 40 años la incidencia de sepsis grave aumentó considerablemente, en parte debido al aumento de la edad de la población. Las últimas estimaciones en los EEUU y Europa son de entre 0,4/1000 y 1/1000. Notablemente, la mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis descendió del 28% al 18%.

DIFERENCIAS DEL HUÉSPED EN LA INCIDENCIA Y EL RESULTADO DE LA SEPSIS

Demografía

La incidencia de sepsis grave es menor en las mujeres. Las causas de esta diferencia no se conocen, pero pueden tener relación con el efecto de las hormonas sexuales sobre la inmunidad innata y adaptativa y sobre la respuesta cardiovascular a las señales de la citocina. La incidencia también es mayor en las personas de raza negra, incluso después de mejorar sus condiciones socioeconómicas y de salud, lo que sugiere que quizás también participan factores genéticos.

Los pacientes ancianos son más proclives a sufrir sepsis. Un estudio de los datos del alta de 500 hospitales de los EEUU informó que los pacientes de 65 o más años comprendían el 12% de la población, pero eran casi el 65% de los casos de sepsis (riesgo relativo 13,1). Estos pacientes ancianos eran dos veces más proclives a sufrir otras enfermedades concomitantes, pero un análisis multifactorial que ajustó para estos problemas además de la raza, el sexo, la fuente de infección y la gravedad de la enfermedad, halló que los pacientes con sepsis de 65 o más años tenían 2,3 veces más probabilidad de morir.

Un estudio más reciente, publicado en 2014, se centró en la mortalidad a más largo plazo en pacientes de 65 años o más tratados por sepsis grave a mediados de la década del 2000. Del 40% de los pacientes que sobrevivieron por menos 90 días, el 31% había muerto al año y el 43% a los dos años. La mayor mortalidad se asoció con cirrosis o cáncer metastásico concomitante. De modo que la edad avanzada es un fuerte factor de riesgo para la incidencia de sepsis y la mortalidad por sepsis y esto se explica en parte por la presencia de enfermedades concomitantes.

Inmunodepresión y cáncer

Las enfermedades que deprimen la inmunidad innata y adaptativa son factores de riesgo para la sepsis. Las enfermedades crónicas que deprimen el sistema inmunitario –entre ellas el VIH/SIDA, la cirrosis, la asplenia y las enfermedades autoinmunes—son muy comunes en grandes estudios epidemiológicos de pacientes con sepsis. En un estudio de observación francés publicado en 2014, de pacientes ingresados a 11 UCI con sepsis grave o shock séptico se halló que el 31% eran inmunodeprimidos debido a SIDA, trasplante de órganos, neutropenia, cáncer, enfermedad inflamatoria y deficiencia inmunitaria primaria.

Los pacientes con cáncer a menudo son inmunodeprimidos, tanto por el cáncer como por el tratamiento. Un análisis de los códigos de la ICD-9 (clasificación internacional de enfermedades 9a revisión) de seis estados de los EEUU halló que los pacientes con cáncer tenían un riesgo relativo para sepsis grave de casi 4 (16,4/1000 casos/1000 población con cáncer), junto con mortalidad hospitalaria un 52% mayor y hospitalización tres veces más prolongada que la de pacientes sin cáncer. Los pacientes con cáncer hematológico tuvieron la peor evolución.

Un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer ingresados con shock séptico a 41 UCI francesas entre 1997 y 2008 identificó la respiración asistida, la diálisis renal y la infección micótica como factores de riesgo independientes de mortalidad. Este estudio también informó sobre el gran descenso de la mortalidad en la UCI en pacientes con cáncer y shock séptico del 70% en 1997 al 53% en 2008 e hizo la importante observación de que los resultados eran mejores en centros con gran volumen de pacientes.

Variantes genéticas

Un estudio emblemático de más de 1000 personas que habían sido adoptadas entre las décadas de 1920-1940 en Dinamarca informó un notable aumento del riesgo de muerte por infección ante de los 50 años si uno de los padres biológicos había muerto por causa infecciosa. Aunque provienen de una era anterior al empleo generalizado de antibióticos (ATB), estos datos proporcionan fuerte evidencia de que la tendencia a morir por una infección abrumadora es en parte hereditaria.

Los estudios de asociación de todo el genoma en pacientes con sepsis fueron difíciles debido a los problemas con la definición de sepsis y la consiguiente heterogeneidad de estos pacientes.

Los polimorfismos en el receptor tipo toll (TLR4) y TLR1 se asociaron con aumento de la susceptibilidad al shock séptico por gérmenes gramnegativos, candidemia y aspergilosis invasivas. Un estudio de asociación de todo el genoma de 520 pacientes con shock séptico descendientes de europeos, de 27 UCI de América del norte y Australia identificó un polimorfismo de un solo nucleótido asociado con aumento de la mortalidad a 28 días y disfunción orgánica. Fue el alelo C de SVEP, que codifica una molécula de adhesión celular con múltiples dominios capaz de interactuar con el complemento, los factores de crecimiento, las integrinas y las citocinas.

Factores de riesgo modificables

En análisis epidemiológicos se mostró que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de sepsis y la insuficiencia orgánica y la mortalidad relacionadas. La evidencia que vincula el tabaco con la sepsis es menos fuerte. El tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y el riesgo de shock séptico y mortalidad a 28 días en la neumonía neumocócica. El tabaquismo también parece predisponer a

los pacientes a las infecciones posoperatorias. La vacunación disminuye el riesgo de sepsis causada por gérmenes específicos, entre ellos el Haemophilus influenzae.

CAUSAS

No infecciosas

Varios trastornos inflamatorios estériles pueden progresar a shock e insuficiencia multiorgánica, como la pancreatitis, la isquemia tisular, la lesión tisular traumática y quirúrgica, las quemaduras, la tromboembolia, la vasculitis, las reacciones a fármacos y los procesos autoinmunes y neoplásicos, como el linfoma y la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Infecciosas

El estudio Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) reunió extensos datos demográficos, fisiológicos, bacteriológicos, terapéuticos y de resultados de más de 14000 pacientes adultos en más de 1265 UCI de 75 países en un solo día en mayo de 2007 y proporciona la mejor evidencia reciente de las causas infecciosas de la sepsis. De los 7000 pacientes clasificados como infectados, el sitio de la infección fue con mayor frecuencia el pulmón (64%), seguido por el abdomen (20%), la sangre (15%) y el riñón o el aparato genitourinario (14%).

Del 70% de los pacientes infectados con cultivos positivos, el 47% fueron gérmenes grampositivos (el Staphylococcus aureus fue responsable del 20%), el 62% fueron gramnegativos (20% Pseudomonas spp y 16% Escherichia coli) y el 19% micóticos. Los datos sobre la prevalencia están muy limitados por la capacidad para cultivar e identificar los microrganismos con las técnicas habituales.

De los 14000 pacientes, 99 sufrían infecciones por cándida y estos pacientes tuvieron mortalidad mucho mayor en la UCI que los pacientes con bacteriemia.

PATOGENIA

Nivel orgánico y tisular

A media que la sepsis progresa de infección local a inflamación sistémica leve y a shock séptico, el sistema cardiovascular sufre importantes perturbaciones. Con el empleo difundido de catéteres arteriales en la década de 1980, fue evidente que tras el restablecimiento de la volemia la mayoría de los pacientes con sepsis tiene un gasto cardíaco normal o aumentado con baja resistencia vascular sistémica. El aumento del lactato en estos pacientes es pronóstico de mortalidad.

El endotelio cubre una superficie de casi 1000 m2 y regula el tono vasomotor, el movimiento de las células y los nutrientes dentro y fuera de los tejidos, el sistema de la coagulación y el equilibrio de señales inflamatorias y antinflamatorias. En la sepsis se producen profundas alteraciones del endotelio, entre ellas el aumento de la adhesión leucocitaria, el cambio a un estado procoagulante, la vasodilatación y la pérdida de la función de barrera, que lleva al edema tisular extendido.

Entre las alteraciones microcirculatorias se incluye la disminución de la respuesta disminuida a la estimulación local, así como la obstrucción de la luz de los pequeños vasos por microtrombos y tapones de glóbulos blancos y rojos. La expresión generalizada del factor tisular, el depósito de fibrina y la alteración de los mecanismos anticoagulantes pueden producir coagulación intravascular diseminada (CID).

Los cambios endoteliales en la sepsis grave se asocian con alteración de la función de barrera en otros órganos. Los capilares pulmonares más permeables producen la acumulación de líquido de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales pulmonares y en presencia de disfunción de la barrera epitelial alveolar inducida por la sepsis, el líquido del edema intersticial invade los alveolos. Estos cambios producen el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

La ruptura de las barreras endotelial y epitelial se extiende más allá del pulmón y es un mecanismo clave de la disfunción orgánica generalizada letal. El epitelio intestinal se torna más permeable y esto inicia un círculo vicioso de translocación bacteriana, lesión intestinal debida a los contenidos de la luz, incluidas las enzimas pancreáticas activadas (autodigestión) e inflamación sistémica que empeora y puede perpetuar la disfunción orgánica múltiple. En el hígado, la sepsis dificulta la depuración plasmática de bilirrubina por el hepatocito y muchas otras funciones hepáticas esenciales.

La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en la sepsis grave y aumenta considerablemente el riesgo de muerte. La LRA séptica parece afectar mecanismos complejos y sutiles de disfunción microvascular y tubular mediados por la citocina y por la inmunidad.

El sistema nervioso participa activamente en el desarrollo inicial de la sepsis, especialmente cumpliendo una función antinflamatoria. Los quimioreceptores de los cuerpos carotídeos, los aferentes vagales y las zonas cerebrales con una barrera constitutivamente permeable responden a las citocinas locales y sistémicas, enviando señales a los núcleos del tronco encefálico, que a su vez envían eferentes vagales colinérgicos que inhiben la producción de citocina inflamatoria por las células inmunitarias innatas en el bazo, el intestino y otros sitios.

La encefalopatía es un hallazgo temprano y frecuente en la sepsis grave y puede ir desde una alteración leve de la concentración hasta el coma profundo. La infección puede causar encefalopatía como resultado directo de la infección del sistema nervioso, pero con más frecuencia inicia una serie de episodios estériles que perturban la función neurológica.

La disfunción endotelial sistémica altera la barrera hematoencefálica y permite que las citocinas inflamatorias penetren en el cerebro y causen edema perivascular, estrés oxidativo, leucoencefalopatía y alteraciones diseminadas de los neurotransmisores. La disfunción hepática y renal concomitante aumenta la entrada de toxinas al SNC. Además, la coagulopatía y la alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral pueden producir zonas de isquemia y hemorragia.

Por último, el estado proinflamatorio inicial en la sepsis grave a menudo genera un estado prolongado de disfunción del sistema inmunitario.

Múltiples virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple y herpesvirus humano 6) con frecuencia se reactivan durante el curso de la enfermedad. La linfopenia que aparece cuatro días después

del diagnóstico de sepsis se asocia con infección bacteriana secundaria y es pronóstica de mortalidad a 28 días y a un año. En la sepsis prolongada puede haber una tendencia microbiológica hacia la infección ulterior con microrganismos menos virulentos. La disfunción orgánica séptica cm frecuencia perpetúa la enfermedad grave autoreforzándose a través de varias vías:

• El SDRA a menudo exige respiración asistida, que puede lesionar más aún los pulmones y aumentar la inflamación sistémica.

• Los sedantes necesarios para llevar a cabo la ventilación con presión positiva pueden empeorar la encefalopatía séptica y la confusión y generar reducción de la movilidad, empeoramiento del catabolismo e intensa debilidad neuromuscular

• La disfunción de la barrera intestinal causa la translocación de microrganismos patógenos y la alteración del estado nutricional

• La disfunción del sistema inmunitario deja al huésped- que suele estar tratado con ATB de amplio espectro y tiene puertas de entrada para las infecciones intrahospitalarias (tubo endotraqueal, catéteres intravascular, vesical)-muy susceptible a nuevas infecciones con bacterias resistentes y microrganismos oportunistas.

Nivel celular y molecular

Las cascadas moleculares desatadas por la infección grave son complejas, dinámicas y parcialmente dependientes de los factores de virulencia propios del germen invasor.

Se resumen algunas vías y temas claves

Un estudio que administró factor α de necrosis tumoral (TNF-α) recombinante a ratones les causó efectos muy parecidos a las secuelas de la administración de altas dosis de endotoxina y demostró así que una sola citocina derivada de macrófagos inflamatorios puede producir el cuadro clínico de shock séptico. Los mismos investigadores informaron que la infusión de fragmentos de anticuerpos bloqueantes del TNF-α dos horas antes de la inyección intravenosa de E coli en monos anestesiados previno el shock y la disfunción orgánica. Este efecto terapéutico se perdía si el anticuerpo se infundía más tarde que dos horas antes de la infusión de la bacteria, probablemente por el aumento y la disminución rápidos delas señales de TNF-α. Este dato explica en parte el fracaso de los agentes anti-TNF-α en el tratamiento de una población heterogénea de pacientes con sepsis en la UCI.

Señales inflamatorias

El sistema inmunitario innato, compuesto por macrófagos, monocitos, granulocitos, linfocitos citocinas naturales y células dendríticas, detecta patrones moleculares asociados con microrganismos (PAMPs , por las siglas del inglés), componentes de patógenos bacteriales, micóticos y virales y patrones moleculares asociados con lesiones (DAMPS, por las siglas del inglés), asociados con moléculas liberadas por las células huésped dañadas, entre ellos el ATP, el ADN mitocondrial y otros. Los DAMPs y los PAMPs activan las células inmunitarias innatas y algunas células epiteliales a través de receptores de reconocimiento de

patrones en la superficie celular o en el citosol, iniciando la transcripción de los interferones tipo 1 y las citocinas proinflamatorias, como el TNF-8, las interleucinas (IL)-1 e IL-6.

Algunos de estos receptores de reconocimiento de patrones se pueden unir en complejos moleculares llamados inflamasomas, que son importantes en la maduración y secreción de las potentes citocinas IL-1 β e IL-18 y pueden desencadenar la muerte celular programada inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias a su vez:

• Aumentan el número, la duración de la vida y el estado de activación de las células inmunitarias innatas

• Aumentan la expresión de las moléculas de adhesión y de las quimiocinas por las células endoteliales

• Inducen muchas proteínas hepáticas de fase aguda, como el complemento y el fibrinógeno

• Causan que los neutrófilos liberen trampas extracelulares (TEN), acumulaciones procoagulantes tipo red de ADN y proteínas y enzimas antimicrobiales que forman un andamio para la activación de las plaquetas

• Causan la liberación de micropartículas que contienen lípidos y proteínas inflamatorias, prooxidantes y procoagulantes, incluidos el factor tisular, la angiopoyetina y multímeros del factor de von Willebrand

• Aumentan la expresión del factor tisular por los monocitos sanguíneos. Junto con la liberación de TEN y micropartículas ya mencionada, la expresión del factor tisular intravascular produce “inmunotrombosis,” por la que los microbios quedan atrapados dentro de trombos que a su vez atraen y activan a los leucocitos.

Vías de daño iniciales

La respuesta de las citocinas inflamatorias logra el rápido control de infecciones menores y limitadas. Cuando la respuesta supera un cierto umbral se produce lesión sistémica:

• Las especies reactivas del oxígeno (ERO), como el radical hidroxilo y el óxido nítrico, pueden dañar las proteínas y los lípidos celulares y el ADN y alterar la función mitocondrial

• La activación del complemento aumenta más aún la generación de ERO, la liberación de enzimas de los granulocitos, la permeabilidad endotelial y la expresión del factor tisular y puede causar la muerte de las células de la médula suprarrenal.

• La inmunotrombosis diseminada puede producir CID, con alteración de la función microvascular y lesión orgánica, junto con mayor activación de las vías inflamatorias.

De esta manera, a nivel molecular y tisular, la sepsis se caracteriza por autoreforzar los procesos fisiopatológicos.

Disfunción metabólica

Las proteínas y el ADN mitocondrial se dañan por las altas cifras de ERO, y los pacientes con sepsis tienen mitocondrias dañadas y disfuncionales. Debido a los efectos tóxicos de los antibióticos sobre las mitocondrias, las cifras de ATP caen y para prevenir un descenso letal del ATP las células pueden entrar en un estado similar a la hibernación. Se produce la reducción generalizada del gasto de energía a nivel celular, que probablemente empeora la disfunción orgánica, ya que muchas células viables disminuyen la ejecución de sus funciones especializadas. Esto produce o empeora la lesión renal aguda, la depresión miocárdica, la disfunción hepática, la encefalopatía, la lesión pulmonar aguda y la disminución de las funciones de barrera y transporte del sistema digestivo.

El catabolismo es otra característica de la sepsis grave. Un estudio prospectivo de 63 pacientes graves en Inglaterra documentó la pérdida rápida y considerable de la masa muscular, especialmente en pacientes con insuficiencia multiorgánica. El dolor, los corticoides, la inmovilidad y las citocinas inflamatorias contribuyen a la rápida degradación del tejido muscular, que libera aminoácidos para la gluconeogénesis para alimentar la proliferación de las células inmunitarias innatas, dependiente de la glucosa.

Vías de resolución

Las vías compensatorias de la citocina antinflamatoria se activan incluso en las primeras horas de la sepsis grave. La IL-10 suprime la producción de IL-6 y gama interferón y estimula la producción del receptor soluble de TNF y el antagonista del receptor de IL-1, ayudando a neutralizar las potentes señales de TNF-α e IL-1. A nivel subcelular, la autofagia proporciona una manera de eliminar DAMPs y PAMPs al empaquetar los microganismos patógenos y las organelas y proteínas dañadas en vesículas destinadas a la degradación lisosómica y reducir así la activación de lo inflamasomas.

La resolución de la inflamación tras la infección grave no es sólo un proceso pasivo de debilitamiento de las vías inflamatorias, sino que incluye un conjunto coordinado de procesos celulares y nuevo reconocimiento de señales moleculares. Una vez eliminados del huésped los microrganismos, las células dañadas y los leucocitos infiltrantes se deben eliminar. Estas células sufren apoptosis y son eliminadas, en su mayoría por los macrófagos, en un proceso llamado eferocitosis.

Recientemente se descubrieron familias de lípidos bioactivos llamados lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (liberadas durante la eferocitosis), que disminuyen los ERO, la permeabilidad endotelial y el reclutamiento de leucocitos y aumentan la eferocitosis por los macrófagos. Las células T reguladoras (Treg) y las células supresoras también pueden ser importantes para la eliminación de las células citotóxicas y la producción de citocinas antinflamatorias.

TRATAMIENTO

A pesar de las mejoras en la supervivencia, que podrían sugerir una variedad de tratamientos eficaces, aún no existen tratamientos moleculares especiales para la sepsis. Sigue habiendo controversia sobre casi todas las variables terapéuticas, con consenso sobre unos pocos puntos claves. Esto señala el valor de los grandes estudios aleatorizados.

Tratamiento precoz y eficaz

Hasta la década de 1980 los pacientes que consultaban en el servicio de urgencias con presunta meningitis bacteriana sufrían una mediana de tres horas de retraso en la administración de ATB, causado generalmente por la espera de los resultados de la punción lumbar, incluso cuando el líquido era turbio.

Una revisión retrospectiva de 2700 pacientes canadienses hospitalizados con shock séptico entre 1989 y 2004 halló que sólo el 50% habían recibido ATB eficaces dentro de las seis horas del inicio de la hipotensión. Cada hora de retraso en la administración de ATB se asoció con disminución de la supervivencia de casi un 12% (cociente de probabilidades 1,12 por hora de retraso).

Un análisis retrospectivo más reciente, en 2004, de 18000 pacientes ingresados a165 UCI con shock séptico o sepsis grave también halló que la mortalidad hospitalaria ajustada crecía a medida que aumentaba el retraso en la administración de ATB (una hora: 25,9%, >6 horas 33,1%). Las recomendaciones más recientes de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) aconsejan la administración de ATB intravenosos dentro de la primera hora de diagnosticar sepsis grave o shock séptico. A fin de lograr la rápida administración de ATB, los hospitales implementaron diversos procedimientos de pesquisa y protocolos para ayudar a identificar tempranamente a los pacientes con sepsis grave, obtener rápidamente muestras microbiológicas y administrar ATB de amplio espectro.

Reanimación

Aunque estudios iniciales aleatorizados sugirieron que el aumento de la administración de oxígeno mejoraba los resultados, otros estudios no lo pudieron probar.

Un importante estudio publicado en 2001 aleatorizó a un grupo de 263 pacientes con SRIS e hipotensión (o lactato de por lo menos 4 mmol/l) dentro de las primeras dos horas de su ingreso al servicio de urgencias a uno de dos protocolos durante seis horas.

El protocolo 1 de tratamiento estándar tenía como objetivo presión venosa central de 8-10 mm Hg, presión arterial media de 65-90 mmHg y diuresis de 0,5 ml/ kg/hora mediante infusiones de cristaloides o coloides y vasopresores.

El protocolo 2 de tratamiento temprano (EGDT por las siglas del inglés), basado en objetivos terapéuticos específicos tenía como objetivo los mismos tres parámetros, así como una saturación venosa central de oxígeno del 70% empleando transfusiones de glóbulos rojos e inotrópicos según necesidad.

El grupo EGDT experimentó un 16% de mejoría absoluta de la mortalidad intrahospitalaria (47% vs 31%). Sobre la base de este estudio, se generalizó el empleo del protocolo EGDT y muchos centros comenzaron a emplear catéteres especiales para el monitoreo continuo de la saturación venosa central de oxígeno.

En los dos últimos años se publicaron tres grandes estudios aleatorizados controlados (EAC) multicéntricos de los EEUU (ProCESS), el Reino Unido (ProMISe) y Australia y Asia (ARISE), con más de 4200 pacientes en total. Cada uno comparó el protocolo EGDT con el tratamiento habitual. Todos hallaron que el EGDT no afectó significativamente la supervivencia, indicando que otras mejoras terapéuticas explican la mejoría de los resultados.

Aún existen dudas acerca del tipo de líquidos y el volumen óptimos y el mejor modo de controlar la respuesta al tratamiento.

Tipo de líquidos

La evidencia de nivel I sugiere que se deben evitar los almidones y que la albúmina no proporciona más beneficios que los cristaloides. Un estudio piloto abierto de 1533 pacientes de UCI durante un período de control seguido por seis meses de empleo restringido de líquidos con alto contenido de cloruros (solución fisiológica normal, albúmina al 4%) sugirió que los líquidos con alto contenido de cloruro podían causar lesión renal aguda. Aunque un EAC doble ciego reciente de 2278 pacientes de UCI en Nueva Zelanda no informó disminución de la lesión renal aguda con cristaloides en relación con la solución fisiológica, el estudio no fue de buena calidad.

Volumen de la reanimación

Es habitual administrar varios litros de líquidos en la sepsis grave y el shock séptico (como se efectuó en todos los pacientes en los tres últimos estudios mencionados). No existe evidencia de ningún EAC de calidad para apoyar esta práctica. No obstante, los especialistas continúan opinando que la disminución de la mortalidad del shock séptico en las últimas décadas refleja en parte las ventajas de la reanimación temprana.

Reanimación correcta

En las últimas décadas muchos médicos de UCI pasaron de la evaluación de las presiones de llenado cardíacas estáticas a los índices fisiológicos dinámicos. Éstos son las evaluaciones ecográficas del volumen venoso central y la función ventricular izquierda, aunque vale la pena reiterar que la evidencia para tratar de aumentar el gasto cardíaco en pacientes con sepsis es débil. Además, la administración excesiva de líquidos cuando el endotelio está más permeable puede empeorar la disfunción orgánica, incluso la aparición de insuficiencia respiratoria aguda debido al SDRA. Además, numerosos investigadores señalaron que el balance líquido positivo en estos pacientes es un factor de riesgo independiente de muerte.

Aunque no se empleó la medición seriada del lactato en los tres últimos trabajos mencionados, muchos médicos la continúan utilizando como parámetro para medir los logros obtenidos en la reanimación. La presión arterial sistémica óptima tampoco se sabe. Un estudio reciente informó que el objetivo tensional de 80-85 mm Hg en relación con 60-65 mm Hg mejoró modestamente la función, aunque aumentaron las tasas de fibrilación auricular y no se observaron diferencias en la supervivencia.

Momento y elección de los vasopresores

No se sabe a ciencia cierta qué vasopresores se deben emplear durante la reanimación del shock séptico. Casi todos los médicos indican por lo menos 2-3 litros de cristaloides o coloides antes de comenzar con un vasopresor. Una evaluación reciente de la interacción entre la administración de líquidos y de vasopresores en casi 3000 pacientes con shock séptico -aunque limitada por ser un estudio retrospectivo y emplear métodos estadísticos complejos- halló que la menor mortalidad fue cuando se comenzó con los

vasopresores de una a seis horas después del inicio del shock y cuando se administró por lo menos 1litro de líquido durante la primera hora.

Las recomendaciones más recientes de la SSC aconsejan la noradrenalina como medicamento de primera línea, la adrenalina o la vasopresina en dosis bajas como agentes de segunda línea y evitar la dopamina y la fenilefrina como tratamiento vasopresor empírico.

Umbral para las transfusiones

Los estudios ProCESS, ProMISe, y ARISE sugirieron que la estrategia de aumentar la llegada de oxígeno con transfusiones de eritrocitos como parte de la EGDT no mejoró la supervivencia. El reciente estudio TRISS que aleatorizó a casi 1000 pacientes con shock séptico en 32 UCI de Escandinavia a un umbral de transfusión de 70 o 90 g/l de hemoglobina no halló diferencia en la mortalidad a 90 días.

Otros cuidados de apoyo

Ventilación protectora de los pulmones

La adopción de ventilación de bajo volumen corriente, protectora de los pulmones en pacientes con sepsis y SDRA fue un factor importante en la mejora de los resultados en los últimos 15 años.

Administración restrictiva de líquidos una vez lograda la reanimación inicial

En un estudio de 1000 pacientes con SDRA aleatorizados a tratamiento con líquidos conservador o liberal (tras salir del shock), los pacientes con tratamiento conservador tuvieron mejor índice de oxigenación y más días sin respirador (14,4 vs 12,1; $P< 0,001$). Se observaron tendencias hacia mayor supervivencia y menos diálisis a los 60 días en los pacientes con tratamiento conservador.

Empleo de sedantes

Reconociendo que el empleo excesivo de sedantes puede ser perjudicial, muchos hospitales implementaron protocolos para disminuir la sedación innecesaria. Los pacientes alertas son más aptos para la rehabilitación. La movilización precoz de los pacientes graves mejora la confusión y reduce la duración de la asistencia respiratoria.

Catéteres y tubos

Las tasas de neumonía asociada con el respirador descendieron, en parte debido a la ingeniería de los tubos endotraqueales para disminuir la formación de biofilm y la microaspiración, así como a la mejor higiene oral. Los progresos en el diseño de los catéteres, la técnica de colocación, el mantenimiento y la remoción oportuna disminuyeron las infecciones intrahospitalarias, al igual que los criterios para la remoción de las sondas urinarias innecesarias.

Nutrición y tratamiento de la glucosa

El momento oportuno para el apoyo nutricional y la intensidad del mismo siguen en duda. Estudios aleatorizados recientes no informan beneficio alguno con técnicas enterales o parenterales más agresivas para el aporte nutricional complementario. Estos resultados llevaron al SSC a recomendar alimentación enteral según tolerancia.

Los pacientes con sepsis a menudo sufren hiperglucemia, pero no se sabe cuál es la glucemia óptima en estos casos. La glucemia de 80-110 mg/dl, en relación con <180 mg/dl, en una población de 6104 pacientes graves disminuyó la mortalidad a 80 días y el SSC ahora recomienda tratamiento con insulina para mantener la glucemia por debajo de 180 mg/dl.

Tratamientos para la sepsis orientados a las moléculas

Los experimentos fundamentales con TNF-α de la década de 1980 (véase arriba) generaron entusiasmo por la hipótesis de que el bloqueo de las cascadas de citocinas proinflamatorias en la sepsis reduciría la mortalidad. Sin embargo, un estudio clínico ulterior en pacientes con shock séptico mostró que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF aumentaba la mortalidad. Algo similar sucedió con los corticoides, ya que tras muchísimos estudios aún no hay consenso acerca de su eficacia para el shock séptico. Este patrón de resultados iniciales prometedores seguido por grandes estudios de fase III y IV decepcionantes se repitió docenas de veces en las últimas décadas para fármacos dirigidos a una variedad de vías de citocinas, factores de virulencia bacteriana y las cascadas de la coagulación.

Motivos para el fracaso y posibles soluciones

Mucho se ha escrito sobre los motivos por los que la mayoría de los tratamientos orientados a las moléculas no han tenido buenos resultados. Además de los desafíos habituales de optimizar la farmacocinética y la duración del tratamiento, las investigaciones sobre la sepsis enfrentaron otras dificultades.

Heterogeneidad de los pacientes

Reclutar pacientes para estudios clínicos es arduo y lleva tiempo. Aunque se mostró que el TNF en modelos preclínicos aumentaba y descendía rápidamente al inicio de la sepsis, el estudio clínico con etanercept reclutó pacientes en diversos momentos tras el inicio de la sepsis. Aunque se haya reclutado a los pacientes dentro de una estrecha ventana tras su ingreso al hospital, quizás hayan consultado tardíamente , de modo que nunca es posible saber cuándo fue el verdadero inicio de la infección. La heterogeneidad temporal es un gran obstáculo de los estudios de los agentes antinflamatorios en la sepsis porque los pacientes tienden a progresar de un estado de citocinas inflamatorias a un estado de inmunosupresión: fármacos que podrían ser útiles al inicio de la enfermedad quizás sean ser perjudiciales más adelante. La heterogeneidad también proviene de la variabilidad biológica relacionada con factores del paciente:

• Edad

• Sexo

• Enfermedades concomitantes, entre ellas enfermedad hepática y renal y cáncer

• Alimentación y abuso de sustancias, además de la exposición al humo del cigarrillo

• Genética

• Lugar de la infección (especialmente intravascular vs extravascular)

• El agente que causa la sepsis.

Imagine un estudio de un nuevo enfoque terapéutico para tratar el shock séptico por gérmenes gramnegativos para pacientes hospitalizados dentro de las últimas seis horas. Es probable que grandes diferencias en innumerables procesos biológicos según los factores mencionados más arriba enmascaren o confundan una señal terapéutica modesta o incluso fuerte para la supervivencia.

Las estrategias para disminuir la heterogeneidad aumentan los costos de la investigación y reducen la posibilidad de generalizar los resultados.

Múltiples vías para las lesiones

En un estudio notable en el que se administraron dosis bajas de endotoxina intravenosa a voluntarios (un estímulo aparentemente modesto), se halló que miles de genes en los leucocitos estaban sufriendo grandes cambios temporalmente dinámicos. Trabajos más recientes mostraron similar complejidad en los cambios de los metabolitos de molécula pequeña. Las cascadas moleculares y la disfunción orgánica que a menudo acompaña a la sepsis son paralelas y se autorefuerzan. Así, aunque la heterogeneidad de los pacientes se disminuya y la fisiopatología se conserve, no se puede esperar que bloquear una entre cientos de vías será suficiente para producir una mejoría clínica medible. Además, bloquear una vía puede tener consecuencias no buscadas, Por ejemplo, disminuir la activación y el reclutamiento de neutrófilos puede atenuar las lesiones inflamatorias, pero reducir la eliminación bacteriana y causar mayor diseminación de la infección.

Las soluciones posibles, entre otras, serían identificar y actuar sobre las vías regulatorias proximales clave que organizan las respuestas ulteriores o intervienen en varias vías simultáneamente. Serían necesarios estudios con tratamientos combinados.

Limitaciones de los modelos preclínicos

Además de que los modelos murinos de sepsis estudian animales jóvenes y sanos y no emplean monitorización avanzada y casi ningún tratamiento de apoyo, importantes diferencias entre las especies explican muchas de las discrepancias entre los buenos resultados preclínicos y los fracasos de los estudios clínicos en lo referente al desarrollo de fármacos.

Otros enfoques son el empleo de animales más grandes, como ovejas, con la inclusión de por lo menos algunas formas de cuidados de apoyo, reconociendo que la mayoría de los pacientes ya no mueren por la respuesta inflamatoria aguda, sino por la insuficiencia orgánica ulterior.

Nuevos tratamientos

Varios grandes estudios clínicos de fase III y IV están en curso. Su objetivo es optimizar el tratamiento de reanimación, hemodinámico y sedante. Tras muchos fracasos de las estrategias para disminuir las cascadas inflamatorias al inicio de la sepsis, el enfoque de la investigación en inmunomodulación cambió a intentos de reforzar la inmunidad durante la fase posterior de inmunoparálisis.

Reconociendo que la insuficiencia multiorgánica es responsable de gran parte de la carga clínica de la sepsis, las investigaciones sobre la etapa inicial se centran cada vez más en estrategias para aumentar la función de la barrera endotelial y epitelial, la bioenergética y las vías de resolución de la inflamación. Un enfoque prometedor es el empleo de tratamientos basados sobre células como las células madre mesenquimatosas alogénicas o células del estroma, que tienen potentes efectos inmunomoduladores, antimicrobianos, bioenergéticos y de aumento de la barrera. Estas células se están probando en estudios de fase II para el SDRA y en un estudio canadiense de fase I para la sepsis.

Además de estas nuevas estrategias terapéuticas es necesario redoblar esfuerzos en todo el mundo para implementar más eficazmente medidas de prevención de las infecciones, como el acceso al agua potable, la mejora de las condiciones higiénicas, la vigilancia del sistema de salud pública, el control de vectores y las vacunaciones.

RECOMENDACIONES Y NUEVAS DEFINICIONES DE LA SEPSIS

La SSC publicó sus primeras recomendaciones en 2004, sobre el diagnóstico, los antibióticos, la reanimación con líquidos y vasopresores, la respiración asistida, la sedación y el empleo de drotrecogin alfa (proteína C activada). Algunos críticos observaron que la financiación inicial de la SSC provenía de Eli Lilly (fabricante de drotrecogin alfa) y que tratamientos establecidos, como los ATB y los líquidos recibían menores calificaciones (debido a la falta de evidencia de EAC) que el drotrecogin alfa.

En 2005, la SSC comenzó a publicar indicadores de calidad muy influyentes (paquetes para la sepsis) basados sobre sus recomendaciones, que incluían muchos componentes del enfoque EGDT, entre ellos la medición de la saturación de oxígeno venoso central en el shock séptico. La SSC desde entonces se desligó del apoyo de la industria y actualizó periódicamente sus recomendaciones; las más recientes son de 2013, más una breve actualización en 2025 tras la publicación de los estudios ProCESS, ARISE y ProMISe

(http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf).

En febrero de 2016, la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine publicaron una nueva definición de consenso y criterios clínicos para la sepsis. Las nuevas definiciones de Sepsis-3 eliminan la categoría SDRA y ponen más énfasis en el puntaje de la disfunción orgánica. Además, se propuso una nueva herramienta de pesquisa para identificar a los pacientes con sepsis fuera de la UCI. Esta puntuación, creada mediante regresión logística en conjuntos de datos determinados y llamada SOFA rápida, aún aguarda la validación prospectiva en diversas situaciones clínicas. La pesquisa se considera positiva con dos de los siguientes: frecuencia respiratoria >22, puntuación de coma de Glasgow <15, presión sistólica <100 mm Hg.

Se señala que los síndromes de sepsis y shock séptico según las nuevas definiciones de Sepsis-3 siguen siendo clasificaciones amplias que no separan a los pacientes según los mecanismos fisiopatológicos. Resta determinar si estos criterios diagnósticos mejorarán el diseño de los estudios clínicos o la atención médica de los pacientes.

CONCLUSIONES

La sepsis sigue siendo un problema frecuente, caro y letal en todo el mundo. A pesar del fracaso de muchos tratamientos en estudios clínicos, los resultados mejoraron notablemente al mejorar los tratamientos de apoyo, incluidos el rápido reconocimiento de la sepsis y la administración de ATB eficaces, la reanimación con líquidos en el shock séptico en etapa inicial, la ventilación protectora de los pulmones, el tratamiento con líquidos más acertado una vez resuelto el shock, mejores recomendaciones para la transfusión de hemoderivados y mejores métodos para disminuir las infecciones intrahospitalarias.

Las nuevas vías terapéuticas dirigidas a la disfunción orgánica son una nueva promesa contra la inflamación tanto séptica como estéril, pero nuevos enfoques preclínicos bien pensados serán esenciales. Además, para disminuir la heterogeneidad y mejorar las perspectivas de eficacia terapéutica para las nuevas estrategias deberán mejorar los criterios clínicos y biológicos para seleccionar los pacientes con sepsis y determinar su fenotipo.