

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11
2ej.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital de Concentración Nacional de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL
PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y
METABOLICOS.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO
P R E S E N T A :

DR. JOSE JAIME GARCIA ORTIZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Portada	pag.	1
Título	pag.	2
Dedicatoria	pag.	4
Hoja de firmas	pag.	5
Indice	pag.	6
Resumen	pag.	8
Capítulo 1			
1.1 Antecedentes	pag.	9
I. Activación de la respuesta inflamatoria	pag.	9
II. Deterioro en aporte y consumo de oxígeno	...	pag.	31
III. Disfunción órgano-sistémica	pag.	44
- Pentoxifilina en sepsis	pag.	46
- Pentoxifilina, características farmacocinética y farmacodinámicas	pag.	51
1.2 Planteamiento del problema	pag.	53
1.3 Justificación	pag.	54
Capítulo 2			
2.1 Objetivo general	pag.	55
2.2 Objetivos específicos	pag.	55
Capítulo 3			
Hipótesis	pag.	57
Capítulo 4			
Metodología			
4.1 Diseño de la investigación	pag.	58
4.2 Definición de la entidad nosológica	pag.	58
4.3 Definición de la población objetivo	pag.	59
4.4 Características generales de la población	...	pag.	59
4.5 Ubicación espacio-temporal	pag.	60
4.6 Diseño estadístico	pag.	60

4.7 Procedimiento de recolección de datos	pag. 61
4.8 Especificación de tratamientos	pag. 63
4.9 Almacenamiento y análisis de datos	pag. 64
Capítulo 5		
Resultados	pag. 65
Capítulo 6		
Discusión	pag. 79
Capítulo 7		
Conclusiones	pag. 85
Capítulo 8		
Referencias bibliográficas	pag. 86
Capítulo 9		
9.1 Anexo 1	pag. 99
9.2 Anexo 2	pag. 101
9.3 Anexo 3	pag. 103
9.4 Anexo 4	pag. 106
9.5 Anexo 5	pag. 108
9.6 Anexo 6	pag. 111

R E S U M E N . -

La sepsis y sus complicaciones continúan como un diagnóstico letal en una población de pacientes cada vez más creciente, gracias a la posibilidad de brindar apoyo vital con los avances en la tecnología biomédica. Los mecanismos patogénicos de la sepsis incluyen: el desarrollo de una respuesta inflamatoria, interacción entre macrófagos, polimorfonucleares, células endoteliales y citoquinas, que origina alteraciones en el flujo sanguíneo de la microcirculación cuya magnitud es dependiente de las citoquinas liberadas y de la sensibilidad de los órganos blanco. No existe un mediador central de la sepsis, no obstante, los macrófagos y el factor de necrosis tumoral, juegan papeles clave en el desarrollo de éste proceso. El enfoque terapéutico actual, además de preventivo, ésta dirigido a bloquear o disminuir la activación de la respuesta inflamatoria.

La pentoxifilina a nivel experimental ha mostrado efectos -- potencialmente útiles en la sepsis. En éste ensayo clínico, estudiamos los cambios en parámetros hemodinámicos, en la tasa de -- mortalidad y en la permanencia de 16 pacientes en la unidad de -- terapia intensiva. Divididos en dos grupos (pentoxifilina y placebo), al menos con un sitio de infección y un microorganismo -- aislado; los pacientes del grupo de pentoxifilina mostraron mejor aporte y consumo de oxígeno, menor resistencia vascular pulmonar y sistémica, éstas diferencias no fueron significativas, mientras que, la permanencia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva sí alcanzó significancia estadística; la mortalidad fué -- menor en el grupo tratado con pentoxifilina.

CAPITULO UNO

9

1.1 ANTECEDENTES

La sepsis incluye un amplio rango de manifestaciones clínicas que varían de acuerdo con la edad y los procesos patológicos subyacentes(1-6). Recientemente se realizan esfuerzos para estandarizar los criterios y/o definiciones de sepsis, choque séptico, - - síndrome séptico, septicemia, etcétera(6-7). Debido a ésta discrepancia en los términos referidos, no existe homología en las estadísticas reportadas de afección a la población, la incidencia reportada en cuanto a tasa de mortalidad por choque séptico se encuentra en un rango del 40 al 90%(6-7). La septicemia según estadísticas de los Estados Unidos de América ocupa el décimo tercer lugar como causa de muerte(6).

Las manifestaciones clínicas del proceso séptico son variables e implícitamente presentan anomalías en diferentes niveles -- del organismo, las cuales, pueden describirse de la siguiente -- formas:

- I. Activación de la respuesta inflamatoria
- II. Deterioro en el aporte y consumo de oxígeno
- III. Disfunción órgano-sistémica.

I. ACTIVACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

El inicio de una respuesta inflamatoria tiene como finalidad

la de limitar la extensión del proceso séptico, disminuir el daño tisular, erradicar al microorganismo invasor y facilitar la reparación tisular. Para alcanzar estos objetivos se requiere la participación de diferentes tipos celulares y una adecuada interacción entre ellas; descritos en secciones separadas que no necesariamente son fases subsecuentes de la respuesta inflamatoria se pueden resumir como sigue:

- a) Participación endotelio-tisular
- b) Activación de células inflamatorias (Polimorfonucleares, monocitos, plaquetas, linfocitos, etcétera).
- c) Amplificación - resolución de la respuesta inflamatoria.

a) Participación endotelio-tisular.-

En los mecanismos homeostáticos del organismo, la presencia de microorganismos invasores (bacterias, virus, hongos o parásitos), así como, el daño tisular isquémico o físico inician la respuesta inflamatoria. Esta respuesta se caracteriza por lesión o destrucción celular con liberación de sustancias químicas que poseen propiedades "inflamatorias", denominadas citoquinas y factores quimiotácticos. Cuando se desarrolla infección en algún órgano o tejido, los fibroblastos (células encargadas de la reparación de tejidos), los macrófagos (células fagocíticas mononucleares) de los tejidos y/o las células endoteliales dañadas por el agente nocivo liberan éstas sustancias que ocasionan un gradiente quimiotáctico entre el tejido lesionado (invadido por microorganismos) y el torrente sanguíneo de los lechos capilares cercanos. Las células del endotelio vascular constituyen una interfase en-

tre la sangre y los tejidos(8), en ésta situación estratégica, - - sus funciones son claves en el desarrollo de la respuesta inmune inflamatoria; dentro de éstas funciones podemos incluir la presentación de antígenos a los linfocitos "T", moléculas de adhesión de leucocitos polimorfonucleares (PMN) activados, control -- del flujo sanguíneo, permeabilidad vascular y liberación de substancias trombogénicas-antitrombóticas(8-13). Los mediadores "inflamatorios" (citoquinas) actúan directamente sobre las células endoteliales para modular sus funciones durante un proceso séptico- (1,6,10-18). Gran parte de éstos mediadores de la sepsis (activadores de la respuesta inflamatoria), se han reconocido con éstas propiedades recientemente (17-19).

Dos de las funciones más importantes del endotelio son la de - servir como barrera y la de mantener la fluidez de la sangre, para efectuar éstas funciones, tienen la capacidad de sintetizar -- diferentes tipos de citoquinas y de expresar algunos tipos de - - glicoproteínas sobre su superficie celular, según el estímulo recibido(10,18,20-23). Las células endoteliales pueden sintetizar factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina 1 (IL-1), Prostaglandina E2 (PGE2), Prostaciclina (PGI2), factor VIII (coagulación), factor de von Willebrand (24), Endotelina, Factor Relajante Derivado - de Endotelio, así como, expresar en su membrana celular Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I y II, Dímeros CD18/CD11, GMP 140, etcétera. La participación del endotelio en la respuesta inflamatoria involucra su interacción con PMN, células de músculo - liso vascular, monocitos-macrófagos, plaquetas, factores de coa--

gulación y sistema del complemento (se describirán en los siguientes párrafos).

b) Activación de células inflamatorias.-

Continuando con los mecanismos homeostáticos del organismo humano, las células encargadas de la defensa del huésped y de la remoción de tejido dañado son los leucocitos polimorfonucleares-- (PMN) y los macrófagos.

Los PMN producidos en médula ósea de un precursor común(27-28), denominada unidad formadora de colonias, pasan por tres fases antes de ingresar al torrente sanguíneo; la primera fase es la de reproducción celular o mitótica, la segunda fase es la de maduración y la tercera es la de almacenamiento, se estima un tiempo aproximado que va de seis a once días (27-28) en los cuales transcurre éstas fases. De la médula ósea entran a la circulación preferentemente PMN, aunque también pueden ingresar en forma de bandas (forma joven predecesora al PMN); el mecanismo mediante el cual ingresan a la circulación sanguínea es por la formación de fenestraciones intracelulares endoteliales.

En el torrente circulatorio, los PMN pueden ocupar uno de dos compartimentos, el circulatorio o el marginal, ambos tienen una proporción similar en número de células(27), a diferencia de la médula ósea que tiene cerca de 15 a 20 veces más células que las circulantes en un momento dado (27). Los PMN tienen una vida media circulante de aproximadamente siete horas, o sea, se recambian tres y media veces en un día. Los PMN marginados tienden a-

depositarse en las vénulas post-capilares, se considera marginación fisiológica, puesto que, el PMN conserva su capacidad de desplazarse sobre el borde luminal de las células endoteliales a lo largo del vaso sanguíneo, no existe una unión real, se describe que participan fuerzas de atracción de Van der Waals(10).

Cuando se desarrolla un proceso séptico, los capilares próximos al sitio de la agresión, muestran participación endotelial originada por la liberación de citoquinas y factores quimiotácticos de los tejidos perivasculares. Esta participación endotelial regional concentra la activación de células "inflamatorias" en determinada área que circunscribe al proceso mórbido (10,28-32). La activación de PMN implica cambios en su morfología (fig. 1), en la interacción endotelio-leucocito-plaquetaria, así como, en la tasa metabólica y secretora de los mismos. Los cambios en la morfología se presentan por activación de la maquinaria enzimática (Adenilato-ciclasa, Fosfolipasa, Protein-kinasa C, etc.) que conllevan un incremento en la disponibilidad de calcio intracelular ocasionando la degranulación del PMN y fosforilación de las fibras contráctiles; Ambos efectos modifican el citoesqueleto y la superficie de la membrana celular originando elongaciones de la misma, llamados filopódos o pseudópodos (10,27,29 y 33). Durante la activación del PMN quedan expuestas sobre su superficie celular glicoproteínas del tipo de CD 18, GMP 140, entre otras(12). El complejo CD 18 consiste en tres heterodímeros, el Mac 1 (iC3b-receptor), antígeno 1 asociado a función de linfocitos (LFA-1) y el p150,95; cada uno de éstos heterodímeros consiste en una cadena ALFA y una BETA. Su función es

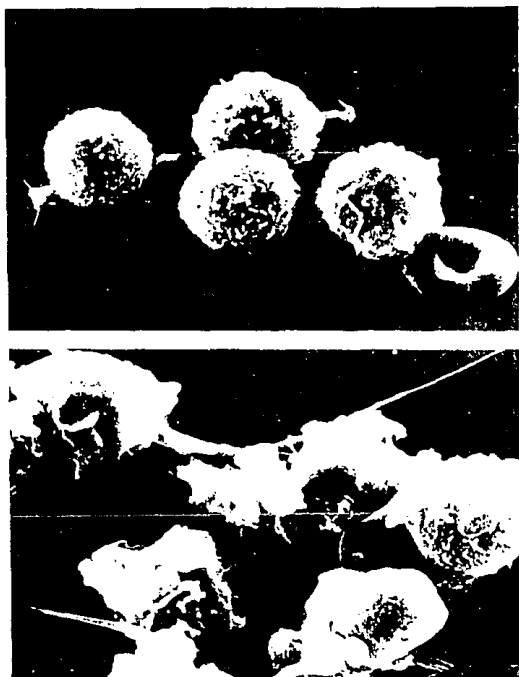


Figura 1. En la cuadro superior se aprecian PMNs en fase de reposo y un eritrocito en la parte inferior derecha. En la fotografía inferior se aprecian PMNs activados por el factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

la de participar en la adhesión de los leucocitos y monocitos a las células endoteliales, interactúa con la molécula 1 de adhesión leucocito-endotelial (ELAM-1) que queda expuesta o se exterioriza (por síntesis de novo) en las células endoteliales de los lechos vasculares de sitios inflamados. Los PMN pueden adherirse a las células endoteliales por tres mecanismos: 1) mediante CD 18/ELAM (familia de integrinas/selectinas); 2) mediante receptor al factor activador de plaquetas/factor activador de plaquetas (PAF) y 3), mediante la proteína denominada GMP 140. Los mecanismos antes descritos tienen la misma finalidad, adherir los PMN a células endoteliales, el tiempo en el cual lo efectúan es diferente; El primer mecanismo (CD 18/ELAM) se considera con importancia primordial ya que es el responsable de la adherencia del mayor número de células y subsecuente migración; es activado por el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), su pico máximo es entre cuatro y seis horas (requiere síntesis de novo de las proteínas participantes). El segundo y tercer mecanismo son efectivos en unos cuantos minutos, pero, son transitorios y son estimulados por la presencia de trombina e histamina (8). La adhesión del PMN al endotelio es el primer paso para su migración y un pre-requisito para la degranulación(10,25,26,29,33-35). La degranulación del PMN libera elastasa, colagenasa, lactoferrina, entre otras, favoreciendo la diapédesis de las células activadas, a través de las uniones intercelulares endoteliales y en los tejidos. Los neutrófilos pueden activarse y salir del torrente circulatorio sin tener prioridad de salida acorde al momento de su ingreso, o sea, pueden salir PMN que acaban de ingresar a

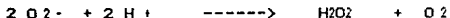
la circulación o bien, aquellos que tenían más tiempo circulando. La leucocitosis que se presenta transitoriamente y posterior a -- una lesión se deben a movilización de los PMN del compartimiento marginal y a su vez, la leucopenia existente cuando hay incremento de algunas citoquinas en sangre o posterior a la infusión de -- las mismas, sugiere incremento de las células en el compartimiento marginal.

Los neutrófilos son los fagocitos predominantes de la sangre -- circulante, son las primeras células en llegar a los sitios de -- infección. La capacidad fagocítica de los neutrófilos es dependiente del contenido de sus gránulos (gránulos azurófilos y específicos), así como, de la opsonización del "material" a fagocitar. Los neutrófilos contienen en sus gránulos lisosima, lactoferrina, factor que incrementa la permeabilidad y es bactericida, cathepsin G, defensinas, mieloperoxidasa, elastasa, catalasa, -- etc.. Thomas (36) escribió "nuestro arsenal para matar bacterias es tan poderoso e involucra muy diferentes mecanismos de defensa -- por las células fagocíticas que nos encontramos más en peligro -- nosotros que los microorganismos invasores". Los PMN poseen actividad microbicida por dos sistemas: 1) El sistema dependiente -- de la oxidasa del "brote" respiratorio y 2) Un mecanismo que no -- involucra vía oxidativa, por lo tanto, los neutrófilos matan varios microorganismos bajo condiciones aeróbica o anaeróbicas por igual(25). El sistema dependiente de oxidasa del "brote o estallido" respiratorio resulta de la activación de esta enzima ante un estímulo apropiado. El término de "brote o estallido respirato--

rio" refiere un abrupto cambio en el metabolismo de oxígeno que ocurre cuando los fagocitos son estimulados. La oxidasa del brote respiratorio cataliza la reducción de un electrón del oxígeno a - expensas del reducido nicotinamida adenindinucleótido fosfato - - (NADPH) de la siguiente forma:



La mayoría del anión superóxido (O_2^-) es rápidamente convertido a peróxido de hidrógeno por dismutación espontánea:



El sistema de oxidasa de NADPH es un complejo de enzimas asociado a la membrana que extensamente se conoce participante en la generación de al menos tres metabolitos del oxígeno: El anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (OH); El anión superóxido y el peróxido de hidrógeno pueden reaccionar con un número importante de sustancias biológicas, pero, esto parece ser de baja importancia en cuanto al potencial destructivo de las células fagocíticas; su importancia es en cuanto a la generación de radicales hidroxilo, los cuales son extremadamente reactivos y oxidantes destructivos tisulares. En presencia de peróxido de hidrógeno y catalizado por la mieloperoxidasa puede oxidar haluros (Cl, Br, I) formando ácidos hipohaluros respectivos (HOX). Los tejidos vivos parecen emplear principalmente -- cloro y a éstos compuestos se les atribuye el mayor daño tisular (25 y 26). Estos mediadores con actividad bactericida son liberados en pequeña cantidad al medio extracelular donde ejercen su efecto. Otros sistemas enzimáticos que pueden producir radicales tóxicos de oxígeno son los citocromos de la cadena respiratoria - -

(bajo circunstancias especiales) y la vía de la xantina oxidasa (daño por reperfusión) (15).

El sistema fagocítico con actividad microbicida que no involucra productos oxidativos esta bien demostrado y es dependiente de los gránulos tanto azurófilos como específicos. Su actividad reside en las enzimas que poseen y su espectro varía de una a otra. A pesar del potencial de las enzimas proteolíticas, la capacidad oxidativa de los neutrófilos se mantiene como el mediador final - del daño tisular(26). Parte importante de la acción fagocítica involucra la opsonización de la partícula a fagocitar (25). Al respecto, es importante describir la relevancia de la fibronectina. La fibronectina se encuentra en dos formas dentro del organismo, una forma soluble o plasmática y una forma insoluble o tisular. La fibronectina plasmática circula en sangre y linfa, actúa como opsonina, modulando la unión de la célula fagocítica al antígeno o partícula determinada, ejerce influencia local en áreas o tejidos inflamados. La fibronectina tisular se comporta como una glicoproteína estructural con propiedades adhesivas, forma parte de las uniones intercelulares endoteliales, epiteliales y de éstas a la matriz extracelular subyacente. Posterior a la adherencia del PMN activado a la célula endotelial, ocurre la degranulación, con ésta, hay liberación de las enzimas proteolíticas (elastasa, collagenasa, gelatinasa y algunas protein-serinas) las cuales degradan la fibronectina tisular ocasionando pérdida de la adhesión de células endoteliales, epiteliales y alteraciones en la matriz extracelular subyacente que favorecen la migración de las células -

activadas en los tejidos invadidos o lesionados por otro factor - (15).

Los monocitos y macrófagos corresponden a la línea de células fagocíticas mononucleares. La forma circulante es el monocito, - tiene una vida media circulante de 71 horas (10 y 27) y a diferencia de los PMN no tienen compartimiento marginal. Los mecanismos involucrados en la adhesión y migración de los monocitos parecen -- ser similares a los empleados por los neutrófilos (10), no obstante, los PMN son las células predominantes en las primeras horas de originado el proceso nocivo, mientras que, los macrófagos - - (forma tisular de los monocitos) son las células predominantes -- después de 24 horas de éste evento. El macrófago puede vivir por periodos largos en los tejidos a diferencia de los PMN que tienen una vida corta y tienen su final dentro de los tejidos.

Los monocitos-macrófagos son células plurisecretoras, altamente reactivas a endotoxinas y son considerados como la fuente principal de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1) (18). Al macrófago se le atribuye el papel central (director de -- orquesta) de la interacción de células activadas-citoquinas-células blanco en el proceso séptico (figura 2).

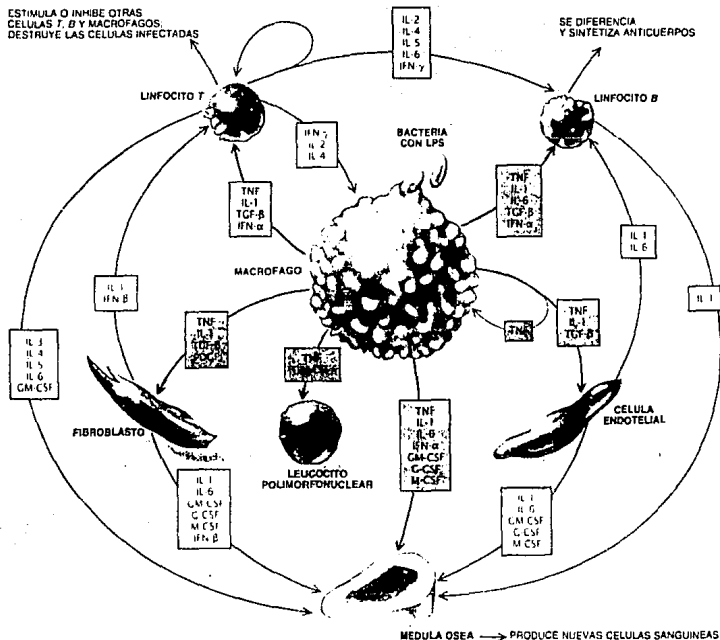


Figura 2. Esquema representativo del papel desempeñado por el macrófago al ser estimulado por la endotoxina. Las principales citoquinas producidas por el macrófago son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), las cuales ejercen sus efectos sobre otros tipos celulares (flechas en color) que activan o amplifican la respuesta inflamatoria. También se aprecia el papel de otras citoquinas y pese a la complejidad del esquema, se omitieron gran número de procesos.

Las plaquetas derivan de los megacariocitos de la médula ósea, son fragmentos celulares pequeños, en forma de disco y anucleados. Las plaquetas responden a una amplia gama de estímulos externos que incluyen trombina, colágena, epinefrina y agentes como el ADP y el tromboxano A₂, éstos desencadenantes de la respuesta plaquetaria participan en el proceso inflamatorio y provienen de diferentes fuentes. En la hemostasia normal, al ser activadas la plaquetas, muestran cambios en su forma y tamaño con numerosas elongaciones o pseudópodos, así como, secretando el contenido de sus gránulos; con ello, participan en el proceso de coagulación y en la respuesta inflamatoria (37).

La respuesta plaquetaria depende del receptor específico activado, éstos receptores se encuentran sobre la superficie celular e incluyen receptores a epinefrina, a trombina, nucleótidos, lípidos, etc.. Gran parte de los receptores plaquetarios parecen -- mediar sus efectos a través de las proteínas G. Las proteínas G -- actúan como transductores entre ciertas superficies celulares y -- enzimas efectoras o canales iónicos (37). La proteína G_s media la -- estimulación de la adenilato ciclasa en una gran variedad de tipos celulares y tejidos. La proteína G_i trasmite la inhibición -- hormonal de la adenilato ciclasa. La proteína G_o, análoga a G_s y G_i, sirve para las mismas funciones de la proteína G_p, una proteína G que acopla receptores a la activación de la fosfolipasa C. La proteína G_o se aísla en grandes cantidades de cerebro. Las -- proteínas G consisten en tres subunidades (ALFA, BETA, GAMMA); la subunidad ALFA es diferente en cada caso.

El fosfatidil inositol constituye cerca del 5% de los fosfolípidos de la membrana celular. En la estimulación plaquetaria - - ocurre un rápido rompimiento del fosfatidil inositol produciendo 1,4,5 TRIFOSFATO INOSITOL y el DIACYL-GLICEROL. Ambas moléculas tienen acciones - intracelulares que continúan la cascada de activación plaquetaria por vías diferentes. El TRIFOSFATO DE INOSITOL libera calcio de los depósitos intracelulares, activa enzimas dependientes del calcio originando un evento contráctil por fosforilación de la miosina con vaciamiento de los gránulos plaquetarios. El DIACYL-GLICEROL contiene - principalmente ácido araquidónico en la posición 2, considerándose por lo tanto, que ésta vía puede ser la fuente mayor de ácido araquidónico mediante la acción de la DIACYL-GLICEROL lipasa, aportando - con ello, substrato para la formación de PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS. El DIACYL-GLICEROL también activa la PROTEIN CINASA C ésta enzima cataliza la - transferencia del fosfato terminal del TRIFOSFATO DE ADEOSINA (ATP) a un residuo de serina de una proteína "X". Las plaquetas contienen en su gránulos sustancias como el factor activador de plaquetas - - (PAF), factor 3 plaquetario, serotonina, algunos factores de crecimiento, etc.; estos factores contribuyen a la agregación plaquetaria, mientras que, otros como la prostaciclina (PGI₂) y el factor relajante derivado de endotelio (producidos por células endoteliales) previenen la secreción plaquetaria por lo que poseen propiedades antitrombóticas.

Las plaquetas, al igual que muchos otros tipos celulares, poseen la enzima FOSFODIESTERASA. Si bien, existen tres tipos de ésta enzima (isoenzimas), en las plaquetas solo se encuentran dos (37), la forma regulada por el calcio y la CALMODULINA no se encuentra.

c) Amplificación - resolución de la respuesta inflamatoria.-

Cuando un proceso séptico progresa llega a involucrar regiones contiguas y órganos distantes, dentro de ésta amplificación de la respuesta inflamatoria es indispensable la presencia de citoquinas y factores quimiotácticos que reclutan un mayor número de células y tejidos a participar. La constelación de respuestas del huésped en ésta situación se denomina respuesta de fase aguda (38 y 39). La respuesta ésta caracterizada por cambios en las funciones metabólicas, endócrinas, neurológicas e inmunológicas. La mayoría de éstos cambios se observan en horas o días del inicio del cuadro infeccioso, no obstante, muchos de los cambios de la respuesta de fase aguda también indican enfermedad persistente. El principal participante de la respuesta de fase aguda es el hígado. Su participación incluye un incremento dramático en la síntesis de los reactantes de fase aguda los cuales contribuyen a incrementar la velocidad de sedimentación globular. Dentro de los denominados reactantes de fase aguda se incluye la ceruloplasmina, haptoglobina, fibrinógeno, algunas fracción del complemento, transferrina, ALFA-1 antitripsina, amiloide sérico A y la proteína C reactiva. La tasa de síntesis de la albúmina se reduce (38-40). Otra forma de participación del hígado se debe a su capacidad de producir y depurar citoquinas; las células endoteliales sinusoidales, las células de Kupffer y los hepatocitos en menor proporción pueden producir citoquinas. La mayoría de las citoquinas se depuran en el hígado con una vida media de tan sólo pocos minutos y cuya finalidad es reducir sus efectos sistémicos (38-42).

Las citoquinas son un complejo número de moléculas peptídicas que constituyen un sistema de comunicación y coordinación de diferentes células y tejidos dentro del cuerpo para mantener o restaurar la homeostasia. Las citoquinas usualmente actúan en concentraciones picomolares mediante receptores en la membrana de superficie con gran afinidad. A diferencia de las hormonas clásicas, éstas ejercen su efecto de una forma autocrina o paracrina (local) aunque también pueden actuar de forma endócrina, sobre células distantes (42).

Las citoquinas involucradas en el proceso de inflamación-sepsis son principalmente la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF alfa), interferón γ (IFN γ), interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8); un papel secundario pero no menos importante es el de la interleucina 2 (IL-2) y el factor activador de plaquetas (PAF). A continuación se describen aspectos relevantes de cada una de ellas (6,17,19,41 y 42).

INTERLEUCINA 1.-

Descrita en 1972 por Gery et al(43) como un co-factor para la proliferación de linfocitos; se continuó su caracterización molecular y funcional hasta llegar a clonar sus genes; hay dos subtipos, la IL-1 alfa y la IL-1 beta; existe poca homogeneidad entre las moléculas en cuanto a sus aminoácidos constituyente (41 y 45), pero son idénticas en sus propiedades biológicas y activan un receptor común. Tiene una masa molecular de 17.5 kDa aproximadamente. Es producida por macrófagos/monocitos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, astrocitos y células de microglia (45). También llamada pirógeno endógeno por su efecto sobre el centro ter-

morregulador en el hipotálamo. Es uno de los mediadores mayores del sistema inmune sobre el sistema endócrino. El papel de la IL-1 en la inflamación aguda es a varios niveles (6,15,18,19,41,45-47):

- 1) Promueve la adherencia a células endoteliales de PMN, eosinófilos, monocitos, y ocasionalmente linfocitos al inducir expresión aumentada de moléculas de adhesión (ELAM).
- 2) Favorece la actividad pro-coagulante del endotelio liberando el inhibidor del activador del plasminógeno.
- 3) Estimula la liberación de TNF alfa, IL-6, IL-8, PAF y leucotrienos.
- 4) Actúa sinérgicamente con el TNF incrementando la sensibilidad de las células blanco al mismo.
- 5) Suprime la actividad de la LIPOPROTEIN LIPASA.
- 6) Promueve la activación de PMN y su acumulación.
- 7) Inhibe el agonismo β adrenérgico sobre la contractilidad del miocardio.
- 8) Incrementa la producción de ACTH y corticoesteroides directamente.
- 9) Es un factor natriurético por sí sola.
- 10) Un producto de degradación de la IL-1 induce proteólisis, es el llamado factor inductor de proteólisis (PIF) (47).

Algunas de las acciones de la IL-1 parecen ser mediante la producción-liberación de productos del metabolismo del ácido araquidónico via ciclooxygenas (prostaglandinas).

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.-

El TNF es un mediador multifacético que activa y amplía en gran medida la respuesta inflamatoria, es un mediador inespecífico de la inflamación y aunque no existe un mediador central de la sepsis, al TNF se le ha propuesto para ese papel. Existe en dos formas, el TNF alfa y el TNF beta, en su forma alfa es más importante. Es una hormona polipeptídica de 157 aminoácidos y una masa molecular de 17 kDa. Es producido por macrófagos/monocitos, células endoteliales, fibroblastos y linfocitos T (6,14,19,24,41). En modelos de animales sépticos y en humanos, frecuentemente los niveles de TNF se incrementan sin existir una relación lineal entre los niveles de TNF y la sepsis (24,41,48-52); la endotoxina y la enterotoxina producen liberación de TNF de los macrófagos (figura 2). La administración de TNF alfa duplica muchos de los signos y síntomas del choque séptico incluyendo hipotensión, taquicardia, taquipnea, neutropenia transitoria, incremento de la permeabilidad vascular y edema pulmonar (6,24,53-56). Posterior a la administración de endotoxina se presenta un incremento transitorio en los niveles de TNF alfa, seguido por un aumento en los niveles de IL-1 beta e IL-6, éste pico inicial ocurre entre los 90 y 180 minutos aproximadamente; el pico inicial de TNF sugiere que las células productoras lo almacenan para poder liberarlo ante un estímulo apropiado. Los efectos del TNF alfa son a diferentes niveles y parecen complementarse con la IL-1 beta y PAF (57-58), así como, ser mediada-regulada por prostaglandinas (24,59 y 60); Posterior a su unión con el receptor (24,41 y 61), el TNF alfa utiliza como transductor la vía de PROTEIN KINASA C en algunos tipos celulares para ejercer sus efectos intracelulares (24 y 62).

Los efectos del TNF se pueden resumir de la siguiente forma:

- 1) Induce la liberación de IL-1, IL-6, IL-8, PAF, leucotrienos - tromboxano A₂ y prostaglandinas.
- 2) Puede ser capaz de activar directamente macrófagos para promover su propia liberación.
- 3) Es quimiotáctico para PMN y monocitos (63); estimula la producción de PMN en médula ósea e incrementa la actividad fagocítica - de los PMN.
- 4) Promueve la adhesión de PMN, monocitos, eosinófilos a células endoteliales al inducir incremento de las proteínas de adhesión - (ELAM).
- 5) Activa la vía común de la coagulación y del sistema de complemento.
- 6) Tiene toxicidad directa para las células endoteliales vasculares e incrementa la permeabilidad vascular.
- 7) Produce actividad pro-coagulante endotelial, puede inhibir la expresión de la trombosmodulina en la superficie de la célula endotelial.
- 8) Reduce el potencial transmembrana de la célula muscular y deprime el tiempo de acortamiento de la fibra muscular cardíaca.
- 9) Induce moléculas de histocompatibilidad clase I.
- 10) Actúa directamente sobre el hipotálamo para producir fiebre.
- 11) Suprime la actividad de LIPOPROTEIN LIPASA.
- 12) Disminuye la incorporación de glucosa.
- 13) Tiene actividad citotóxica contra células neoplásicas.

INTERLEUCINA 6

La IL-6 fué descrita por el año de 1980 como un factor adicional al interferón beta con actividad antiviral y producido por los fibroblastos. Estudios posteriores han demostrado que es producida en gran número de células pero principalmente en macrófagos/monocitos, fibroblastos y células endoteliales; el estímulo para que sea producida por los macrófagos son la endotoxina bacteriana e IL-1(41). Es un polipéptido de 184 aminoácidos y una masa molecular de 21 a 26 kDa (41, 42 y 64).

La IL-6 es una citoquina pleotrófica que interviene en la respuesta inmune antígeno-específica, en la inflamación y en la respuesta de fase aguda; sus funciones específicas son:

- 1) Induce la diferenciación terminal de los linfocitos B.
- 2) Incrementa la producción de inmunoglobulinas.
- 3) Favorece la activación de los linfocitos T.
- 4) Es el mayor inductor de la síntesis de los reactantes de fase aguda.
- 5) Promueve la activación de PMN y su acumulación (6).

INTERLEUCINA 2

Es un polipéptido con masa molecular de 15 a 17 kDa producido por los linfocitos T y que ejerce sus efectos sobre linfocitos B, linfocitos T en general y sobre la sub-población de células asesinas activadas por linfoquinas y de ahí sus propiedades antitumorales. Su efecto sobre la inflamación y sepsis es que condiciona el síndrome de fuga capilar, disminuyendo la resistencia vascular sistémica e incrementando la permeabilidad vascular (6,41,65 y 66).

INTERLEUCINA 8

Es un polipéptido de 72 aminoácidos producido por los macrófagos/monocitos con una masa molecular entre 6 y 8 kDa. Es un factor quimiotáctico altamente selectivo para neutrófilos. Su efecto sobre células endoteliales es la de modular la adhesión leucocito-endotelial (6,15,31 y 41).

INTERFERON GAMMA

Es un polipéptido de 20 a 25 kDa sintetizado por los linfocitos T que también se incrementa durante los procesos sépticos. -- Sus acciones se describen a continuación (6 y 41):

- 1) Promueve la liberación de TNF alfa, IL-1, IL-6.
- 2) Incrementa la producción de moléculas de adhesión (ELAM).
- 3) Sinérgicamente actúa con el TNF para inducir citotoxicidad y citoestasis.
- 4) Ayuda en la activación de linfocitos B e incrementa la producción de inmunoglobulinas.
- 5) Aumenta la adhesión de linfocitos a células endoteliales.
- 6) Produce cambios morfológicos marcados en células endoteliales.
- 7) Fomenta la activación de PMN y su acumulación, aumenta la actividad fagocítica de los mismos.
- 8) Promueve la activación de macrófagos, la actividad microbicida de los mismos y expresa receptores de superficie para el TNF.
- 9) Induce moléculas de histocompatibilidad clase I y II.
- 10) Actúa directamente sobre hipotálamo para producir fiebre.
- 11) Puede antagonizar la producción de factor estimulante de colonia monocito-granulocito (GM-CSF).

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

Es un glicerofosfolípido conocido como ACETIL-GLICERIL ÉTER FOSFORIL-COLINA y mejor denominado como factor activador de plaquetas(15). Es producido por los leucocitos PMN y las células endoteliales. Sus principales funciones son (6 y 15):

- 1) Induce la liberación de TNF alfa, leucotrienos y tromboxano A₂.
- 2) Promueve la activación de leucocitos y la subsecuente formación de radicales libres de oxígeno.
- 3) Fomenta la agregación plaquetaria conduciendo a trombosis.
- 4) Marcadamente altera la permeabilidad microvascular, por sí mismo, promueve la pérdida de líquido intravascular.
- 5) Estimula la entrada-salida de calcio de las células endoteliales, originando que tales células se retraigan y conlleve a una pérdida del contacto recíproco, quedando expuesta tejido subintimal (matriz extracelular) al torrente sanguíneo; promueve la difusión de albúmina en las células endoteliales.
- 6) Ejerce efecto inotrópico negativo sobre el corazón, disminuye la presión arterial.
- 7) Puede causar ulceración gastrointestinal (principalmente duodeno y yeyuno).
- 8) Interviene como mecanismo rápido y transitorio de adhesión de PMN a células endoteliales.

II. DETERIORO EN EL APORTE Y CONSUMO DE OXIGENO.-

El oxígeno es el aceptor final de electrones en una serie de reacciones químicas llamada fosforilación oxidativa o respiración; ésta se efectúa a nivel de la mitocondria utilizando substratos "energéticos" para producir compuestos de alta energía (Trifosfato de adenosina <ATP>)(67), los compuestos de alta energía se emplean en las funciones celulares como el equilibrio hidro-electrolítico, la síntesis proteica, el potencial de membrana, entre otras; la mayoría de los compuestos de alta energía se producen a nivel de la mitocondria, no obstante, también se forman en el citosol. Simultáneamente, el bióxido de carbono (CO_2), es producido por descarboxilación de los intermediarios metabólicos utilizados en la formación de los compuestos de alta energía (67). La proporción de oxígeno consumido y bióxido de carbono producido se denomina cociente respiratorio y es dependiente del "combustible" utilizado en el proceso de generación de energía. La cantidad de oxígeno empleada en conjunto dentro del organismo para éstas reacciones constituye el consumo de oxígeno. Cuando hay insuficiente oxígeno, la célula no puede regenerar los compuestos de alta energía disminuyendo su reserva de ATP y la realización de sus funciones celulares, implicando alteraciones importantes según el grado de déficit de oxígeno presente. La oxigenación tisular depende de dos procesos bien integrados:

- a) El aporte de oxígeno (VO_2)
- b) El consumo de oxígeno (VO_2)

El aporte y consumo de oxígeno son dos procesos acoplados que prácticamente no se puede describir a uno sin referir al otro.

El aporte de oxígeno se puede definir como la cantidad de oxígeno que es entregada a los tejidos para la realización de sus funciones. Tiene como determinantes principales el gasto cardiaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno (Ca O₂) (67-70). Normalmente el gasto cardiaco es regulado en los lechos vasculares periféricos, en respuesta a las demandas metabólicas locales y que en conjunto suman los requerimientos totales de perfusión del organismo. En condiciones fisiológicas, la perfusión de un órgano siempre es superior a sus necesidades (67-70). Cuando los requerimientos de oxígeno exceden al aporte de ese momento, la disponibilidad del mismo es aumentada en forma aguda mediante los productos metabólicos de la isquemia que incrementan la superficie capilar de intercambio a través de su acción en el esfínter pre-capilar, con ello, se incrementa a su vez, el gasto cardiaco. Si bien, el gasto cardiaco es regulado por los requerimientos tisulares de oxígeno globales, es el factor denominado post-carga, uno de los tres que influyen sobre el gasto cardiaco total, la pre-carga y la capacidad contráctil propia del miocardio son los otros dos. La pre-carga es dada por el volumen sanguíneo circulante y por el retorno venoso. La capacidad contráctil del miocardio es dada por integridad de la masa muscular, la ley de Frank-Starling (dentro de límites fisiológicos, a mayor distensibilidad mayor fuerza de contracción) y la influencia de agonistas-antagonistas adrenérgicos. Cuando se desarrolla un proceso infeccioso cambia la hemodinamia del organismo (ver Tabla I) por diversas alteraciones en los factores referidos que se han catalogado como fase temprana y fase tardía de la sepsis.

Tabla I.- Fases de la sepsis. Expresión vascular y alteraciones en la reactividad vascular.

Diferencias en la expresión circulatoria de síndrome de sepsis.	S E P S I S	
	temprana	tardía
Presión de perfusión arterial	Usualmente normal sólo con líquidos.	Requiere apoyo con aminas para mantener a decuada presión.
Flujo sistémico	Usualmente elevada	Requiere aminas para mantenerlo hiperdinámico.
Resistencia vascular calculada	Usualmente deprimida	Puede estar profundamente deprimida.
Reactividad vascular	Depresión variable con marcada diferencias inter-orgánica.	Depresión generalizada. Parálisis vascular.

La principal alteración es a nivel de la reactividad vascular a la hipoxia, aunque también se presentan cambios en la capacidad contráctil del miocardio y en la respuesta al agonismo adrenérgico (70-85).

Describiremos brevemente y en segmentos separados los cambios que se presentan durante el desarrollo del proceso séptico, en forma concreta:

- 1) Cambios en la reactividad vascular
- 2) Modificación en la capacidad contráctil del miocardio
- 3) Alteración en la influencia agonista-antagonista adrenérgica.

1) CAMBIOS EN LA REACTIVIDAD VASCULAR.-

La reactividad vascular es regulada por diferentes mecanismos, la participación de las células endoteliales y las citoquinas es primordial en tales mecanismos. Como ya se refirió, la tasa metabólica y las necesidades de oxígeno se incrementan durante el proceso séptico presentándose deficiencia en el aporte de oxígeno tisular o hipoxia. Las células endoteliales de los diferentes lechos vasculares tiene grados variables de umbral a la hipoxia (86). El endotelio de lechos capilares es menos sensible a los cambios en la presión parcial de oxígeno que el de los grandes vasos (86), probablemente debido a que los capilares están expuestos a concentraciones más bajas de oxígeno que los grandes vasos. Este umbral a la hipoxia se refleja en tres aspectos: a) pérdida de la reactividad vascular; b) incremento de la permeabilidad y c) aumento en la actividad pro-coagulante.

a) La pérdida de la reactividad vascular (efecto de vasodilatación e incremento del lecho capilar) y el incremento en la permeabilidad vascular (función de barrera del endotelio) dependen de la interacción del endotelio con leucocitos PMN, macrófagos y es mediada por citoquinas. Como se describió anteriormente, las células endoteliales pueden sintetizar TNF, IL-1, FAP, PGI₂, Endotelinas y factor relajante derivado de endotelio (EDRF), entre otros factores. Durante un proceso séptico o un evento hipóxico, las células inflamatorias activadas (macrófagos y PMN), así como, las células endoteliales liberan factor de necrosis tumoral (TNF). El TNF inhibe la liberación de factor relajante derivado de endotelio, sustancia que facilita la vasodilatación en respuesta a agentes vasoactivos. El TNF inhibe el

EDRF al inducir la síntesis de un grupo de proteínas de superficie, las denominadas moléculas de adhesión leucocito-endotelial (ELAM) (71), cuya función es adherir PMN activados al endotelio. Otra función de ELAM en ausencia de leucocitos y otras células sanguíneas es la de inhibir la liberación de EDRF (71). Adicionalmente, durante la activación de células fagocíticas se producen radicales superóxido, éstos tienen la capacidad de inactivar al EDRF e impedir que su acción mediada por el óxido nítrico (NO) se lleve a cabo a nivel de la membrana del músculo liso vascular; por lo tanto, la disfunción endotelial creada en esta situación no permite una apropiada vasodilatación que incremente el aporte de oxígeno tisular para satisfacer los requerimientos del mismo (71,87-89).

b) El incremento de la permeabilidad vascular altera la función de barrera del endotelio. Esta alteración, en parte, es inducida por la interleucina 2 (IL-2) la que condiciona el síndrome de fuga capilar (65 y 66). al promover la producción de tromboxano A₂. El tromboxano A₂ modifica el ensamble de las fibras o filamentos que conforman el citoesqueleto de las células endoteliales, amplía las uniones interendoteliales e incrementa el flujo de líquidos y macromoléculas a través de la capa endotelial, por lo tanto, favorece la formación de edema en los tejidos. Otro factor que contribuye al incremento de la permeabilidad vascular es la liberación de enzimas proteolíticas por los PMN activados. Estas enzimas proteolíticas son capaces de separar enlaces de las proteínas estructurales en las uniones interendoteliales y en la matriz subyacente. Como se refirió previamente, una de estas proteínas es--

estructurales con propiedades adhesivas es la fibronectina tisular (15), la cual puede ser degradada por las enzimas proteolíticas de los PMN. En cuanto a la integridad del lecho vascular pulmonar, la fibronectina plasmática desarrolla un papel importante en conservar la (15). La formación de edema tisular acarrea consigo trastornos en la difusión de oxígeno, al incrementar la distancia entre el torrente sanguíneo (eritrocitos) y las mitocondrias (organos intracelulares responsables de la fosforilación oxidativa).

c) Aumento en la actividad pro-coagulante.- La activación del -- proceso inflamatorio o séptico condiciona daño endotelial con liberación de factor VIIIc y factor de von Willebrand (90 y 91), entre otras sustancias, co-existiendo con incremento en los niveles de fibrinógeno plasmático (reactante de fase aguda); También se presenta un aumento transitorio del inhibidor del activador del plasminógeno, se deprime la síntesis de la trombosmodulina (regula las propiedades coagulantes del endotelio). Por último, se induce la síntesis de una sustancia activadora del factor X de la coagulación; cuando participa el TNF o la endotoxina, existe liberación adicional del factor VII de la coagulación(90-92). Todos éstos eventos favorecen la actividad procoagulante con la formación de microtrombos que deterioran a su vez, la perfusión tisular en los lechos capilares involucrados. La endotoxina produce daño endotelial directo originando disrupción endotelial (15 y 65) que pueden activar los factores de contacto o vía intrínseca de la coagulación (factor XII, factor XI y pre-ka-likreína), promoviendo más actividad pro-coagulante.

2) MODIFICACION DE LA CAPACIDAD CONTRACTIL DEL MIOCARDIO.-

Los pacientes sépticos pueden presentarse con uno de dos patrones hemodinámicos, un patrón hiperdinámico caracterizado por gasto cardiaco elevado, resistencias vasculares sistémicas bajas y un estrechamiento en la diferencia arterio-venosa de oxígeno (Da-v 02), o un patrón hipodinámico manifestado por gasto cardiaco bajo, resistencias vasculares sistémicas altas y una pobre extracción de oxígeno e hipotensión (77,93 y 94); el patrón hemodinámico de pacientes con sepsis es igual en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente o sin ella (75), así como, tampoco varía según el microorganismo etiológico (77). Los pacientes con cardiopatía subyacente muestran diferencia en cuanto a la terapéutica establecida (aceptan menor volumen de líquidos y requieren mayor apoyo con aminas y empleo de agentes que disminuyan la post-carga) (73 y 95). El deterioro en la función cardiaca se ha demostrado no solamente -- como un evento terminal del choque séptico sino también durante -- la fase hiperdinámica o en fases intermedias que preceden a la -- fase hipodinámica(15). El decremento en la función cardiaca es -- causado por varios mecanismos actuando solos o en combinación. -- Estos factores incluyen una desproporción entre el aporte y consumo de oxígeno miocárdico, incremento en la resistencia vascular al flujo de sangre en los pulmones, edema miocárdico y la presencia de factores depresores del miocardio (1,15,75-85). Al respecto del último punto, la presencia de factores depresores del miocardio, inicialmente descrito por Brand y Lefer (15,94 y 98), una sustancia derivada del páncreas con potente acción cardiotóxica, considerándose que llega a la circulación general por vía linfática --

mediante el conducto torácico. Los factores depresores del miocardio actualmente se encuentran parcialmente caracterizados e identificados en términos de sus estructuras moleculares; se describe que el principal factor tiene una masa molecular entre 500 y 700 Da, hay otros de 1000 a 10000 Da. Estos factores tienen el potencial de ejercer influencia negativa directa sobre el corazón o exacerbar otras influencias negativas (inotropismo negativo). Los principales hallazgos hemodinámicos respecto a la acción de estas sustancias son un decremento en la fracción de eyección, prolongación del tiempo de acortamiento de la fibra miocárdica e incremento en el volumen telediastólico de ambos ventrículos (dilatación cardíaca); Estos hallazgos son típicos en la fase temprana de la sepsis y son reversibles si se controla el proceso séptico al cabo de 10 días aproximadamente (75-82).

Un factor adicional que contribuye a la disfunción miocárdica es la hipertensión pulmonar que se presenta en los pacientes sépticos. Los mecanismos fisiopatológicos responsables son:

- 1) El daño endotelial durante el proceso infeccioso libera endotelinas (1,6,15,96-97). Estos polipéptidos (ENDOTELINA 1, 2 Y 3) tienen propiedades vasoconstrictoras potentes y el endotelio vascular pulmonar es muy reactivo a éstos mediadores (96 y 97).
- 2) La activación de PMN con leucosecustración importante a nivel pulmonar (marginación, adhesión y migración), "obstruyen" el flujo capilar y en conjunto incrementan la resistencia vascular pulmonar.
- 3) La vasoconstricción pulmonar hipóxica que se presenta cuando la tensión parcial de oxígeno en sangre disminuye es con la fina-

lidad de desviar la sangre "hipóxica" hacia alvéolos mejor ventilados, por ende, también incrementa la resistencia vascular pulmonar.

La hipertensión pulmonar puede presentarse en grados variables y según la gravedad condiciona disfunción ventricular derecha que incluso puede originar interdependencia ventricular, repercutiendo en la precarga del ventrículo izquierdo (casos leves a moderados) y tanto en la pre-carga como en el vaciamiento cuando ocurre el fenómeno de interdependencia (en los casos graves) (105).

3) ALTERACIONES EN LA INFLUENCIA AGONISTA ANTAGONISTA ADRENERGICA
Se ha demostrado que el TNF y la IL-1 inhiben la respuesta beta adrenergica del miocito (45). La endotoxina disminuye el número y la afinidad de los receptores alfa adrenérgicos (101).

La mayor parte del oxígeno es transportado unido a la hemoglobina. Los eritrocitos son células anucleada que contienen a la hemoglobina y por ello son los responsables del transporte de oxígeno. En condiciones fisiológicas se producen en médula ósea y durante su fase de maduración sintetizan la hemoglobina y pierden su núcleo; tiene una vida media circulante de 120 días aproximadamente, ésta se acorta con patologías intravasculares o en las propias del eritrocito. La cifra de hemoglobina y el porcentaje de saturación de la misma son los determinantes principales del contenido arterial de oxígeno. Cada gramo de hemoglobina puede transportar 1.34 mol de oxígeno, teniendo una curva de disociación típica que capta el oxígeno a nivel pulmonar (altas concentraciones) y lo entrega a nivel tisular (bajas concentraciones).

La concentración a la cual la mitad de la hemoglobina se encuentra unida al oxígeno se denomina p_{50} . Los eritrocitos miden cerca de 5 micras de diámetro y tiene forma de discos bicóncavos; su diámetro es similar al de los capilares. Los eritrocitos requieren una gran flexibilidad para atravesar los capilares dada sus dimensiones similares. Durante un proceso séptico se altera la capacidad de deformidad del eritrocito dificultando su paso através de la microcirculación (15 y 99). Las alteraciones vistas en la deformidad del eritrocito incluyen un incremento en el contenido de agua intracelular, aumento de la rigidez de la membrana celular, depleción de los niveles de ATP, alteración en las fuerzas de roce y cambios en el PH. Estas alteraciones repercuten a dos niveles: a). Modifican la flexibilidad de la membrana o b) el citoesqueleto de apoyo, excepto en las hemoglobinopatías (15). Las alteraciones en la membrana son ocasionadas en presencia de radicales tóxicos de oxígeno y/o por decremento en la producción de ATP. La generación de radicales tóxicos de oxígeno esta bien demostrada en la activación de un proceso inflamatorio (1,15 y 26), los radicales tóxicos de oxígeno incrementan la peroxidación de lipidos de la membrana condicionando daño celular (15). La depleción en los niveles de ATP afectan la deformabilidad por uno de dos mecanismos: 1) Cambia la forma de "discocito" normal a eventual formación de un "esferocito", un esferocito es intrinsecamente más rígido que un discocito, éste cambio es reversible al restaurarse los niveles de ATP. 2). El otro mecanismo que involucra la depleción de los niveles de ATP es debido a que modifica la capacidad de la célula para mantener la homeostasia del calcio intracelu-

lar, es irreversible y el mecanismo activo más probable durante la sepsis. Los glóbulos rojos depletados de ATP muestran un incremento en la permeabilidad pasiva del calcio; Una de las funciones del ATP intracelular es su capacidad de unirse al calcio ionizado, por lo tanto, sirve como un importante amortiguador (buffer) que evita la activación de sistemas enzimáticos o proteínas contráctiles dependientes del calcio. La principal función del ATP es aportar la energía para el transporte activo, dentro de esto, sirve para la expulsión del calcio intracelular.

Anteriormente se atribuía al descenso en los niveles de 2-3 DIFOSFOGLICERATO ser el mecanismo responsable del decremento en el aporte de oxígeno, ya que ésta situación incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y menor liberación a nivel tisular. Recientemente (15) se ha cambiado éste concepto, el mecanismo por el cual el 2-3 DIFOSFOGLICERATO BAJO disminuye el aporte de oxígeno es porque altera la deformabilidad del eritrocito, en forma semejante al ATP, o sea, sirve como amortiguador al unirse con el calcio ionizado e impidiendo que interactúe con el citoesqueleto, entrelazando la espectrina y actina (proteínas contráctiles), determinantes en la formación de una estructura rígida. Los polianiones (el 2-3 difosfoglicerato es el prevalente en el eritrocito) son importantes para producir disociación de las proteínas del citoesqueleto y conservar la flexibilidad normal del eritrocito.

El incremento en la rigidez del eritrocito dificulta su paso a nivel de la microcirculación (figura 3) alterando el intercambio gaseoso al disminuir la entrega de oxígeno, no obstante, la flexibilidad alterada del eritrocito en los pacientes sépticos tiene -



Figura 3a. El incremento en la rigidez de la membrana del eritrocito dificulta su ingreso a capilares.



Figura 3b. Conservar la flexibilidad de la membrana del eritrocito y las fuerzas de roce favorecen el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación.

un efecto menor que las alteraciones mismas de la microcirculación. En resumen, el daño endotelial subsecuente a microorganismos invasores, a la producción de citoquinas por macrófagos, fibroblastos y las propias células endoteliales, amplían la respuesta inflamatoria con mayor activación de PMN y monocitos, así como, reclutando otros tejidos a participar, creando un círculo vicioso que con lleva a un mayor daño tisular. Conjuntamente con esto, la menor entrega de oxígeno por las células rojas rígidas, la formación de microtrombos tanto de células rojas (100), de leucocitos y plaquetas (26) forman un cuadro de paro microcirculatorio que lleva a la disfunción órgano-sistémica (15).

Concluyendo, el aporte de oxígeno sistémico ($\dot{V}O_2$) es la cantidad de oxígeno aportada a los tejidos corporales cada minuto, normalmente, ésta en estrecha relación con los requerimientos metabólicos de oxígeno; bajo condiciones basales, el consumo de oxígeno sistémico ($\dot{V}O_2$) es aproximadamente una cuarta parte del aporte de oxígeno, o sea, una tasa de extracción de oxígeno (EO_2) del 25%. El decremento en el aporte de oxígeno pueden ser debidos a una disminución del gasto cardíaco o a disminución en el contenido arterial de oxígeno por hipoxemia o anemia (102), ésta disminución en el $\dot{V}O_2$ puede ser compensada a nivel tisular, incrementando la tasa de extracción de oxígeno pero conservando un consumo de oxígeno constante. La capacidad de incrementar la extracción de oxígeno provee al organismo de una reserva compensatoria cercana a tres veces lo normal, cuando el aporte de oxígeno cae. No obstante, el decremento en el $\dot{V}O_2$ generalmente se acompaña de una disminución paralela en el $\dot{V}O_2$, condición patológica denomi-

nada un consumo dependiente del aporte (101-103). En ésta situación, el organismo parcialmente compensa con metabolismo anaerobio que resulta en un cuadro de acidosis láctica. La situación patológica en la cual el consumo de oxígeno es dependiente del aporte es multifactorial e interviene una pérdida en la capacidad autoregulatoria, disrupción del flujo sanguíneo por microembolización periférica, entre otros. Además, El VO₂ puede incrementarse pero, no necesariamente se utiliza por vía de los citocromos para la generación de ATP, sino, en la producción de radicales tóxicos de oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo) (101-102).

III. DISFUNCION ORGANO-SISTEMICA.-

La disfunción órgano-sistémica de la sepsis es variable según la fase de la misma y la reserva funcional del órgano participante; ésta en relación con la cantidad de citoquinas-mediadores presentes en la circulación y a la sensibilidad del órgano blanco (15 y 18). La insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada, falla hepática, depresión del sistema nervioso central, incluso coma y falla circulatoria pueden ser complicaciones comunes en la sepsis. Una explicación para el desarrollo de la falla orgánica múltiple es que la insuficiencia circulatoria inicial perfunde inadecuadamente cada órgano, incluso cuando las demandas están incrementadas, limitando la capacidad funcional de los mismos (101). La falla en la función de órganos vitales es el evento clínico mayor como determinante de muerte en los pacientes graves y la etiología más frecuentemente reportada está asociada con un estado séptico (15).

Baue (105) la describió como falla orgánica múltiple, secuencial y progresiva. La tasa de muerte aumenta en función de los órganos o sistemas involucrados (14,15 y 103), llegando al 100% con más de tres o cuatro fallas orgánicas. La secuencia de las fallas es específica en cada paciente, es determinada por la reserva fisiológica de cada órgano o sistema. Un paciente con cirrosis probablemente tenga falla hepática temprana y un paciente con 50 % de reducción en la filtración glomerular por enfermedad renal puede presentar falla renal inicial (15).

A pesar del desarrollo de varios grupos de antibióticos poderosos, mejores métodos de monitorización hemodinámica y la elucidación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del choque séptico aún permanece como un problema mayor por su alta tasa de mortalidad, en un rango de 40 a 90% (6,15,110). Inicialmente los criterios terapéuticos se basaban en los signos y síntomas (95), actualmente las metas terapéuticas están dirigidas contra los mecanismos fisiopatológicos responsables de las alteraciones (105-115).

Durante el síndrome séptico y en el desarrollo del choque séptico la terapia incluye resucitación vigorosa con líquidos (volumen), el empleo de aminas presoras; la cobertura antimicrobiana con antibióticos, el manejo quirúrgico y asistencia ventilatoria cuando sean requeridos. Sin embargo, el grado en cual se recomiendan éstas medidas no es uniforme, ya que, entran en juego diferentes factores del huésped como su respuesta a la infusión de

volumen, respuesta a la infusión de diversas aminas, etcétera. El corregir la hipotensión o la oliguria no necesariamente implica - mejoría del paciente (95,105-110). Gracias al gran desarrollo que han mostrado las unidades de terapia intensiva en las últimas dos décadas para brindar apoyo vital a un mayor número de pacientes -- críticos, la sepsis surge como un factor deletéreo en ellos, de - ahí que la vigilancia microbiológica y la monitorización hemodinámica avanzada estén indicadas en los pacientes de alto riesgo. Dentro de ésta perspectiva, el optimizar el aporte y consumo de oxígeno, favorecer el flujo sanguíneo en la microcirculación, - - prevenir la acidosis láctica y combatir al agente agresor, todo - ello, para mantener la integridad y las funciones celulares; - - porque, en gran parte del deterioro sistémico influyen éstos factores e interviene la respuesta del huésped mediante la activa- - ción del proceso inflamatorio. Las medidas terapéuticas existentes para bloquear o disminuir la activación de éste proceso in- - flamatorio son aún insuficientes, por lo que la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas son de importancia primordial.

La pentoxifilina (1-<5 oxohexil> 3, 7-dimetilxantina) es el -- prototipo de los agentes hemorreológicos, posee una gama de efectos potencialmente útiles en el proceso séptico que se pueden - - describir de la siguiente forma:

- a) Sobre eritrocitos, flujo sanguíneo y transporte de oxígeno.
- b) Sobre leucocitos y citoquinas.
- c) Sobre actividad coagulante.

a) EFECTO SOBRE ERITROCITOS, FLUJO SANGUINEO Y TRANSPORTE DE OXIGENO.-

La pentoxifilina es un derivado de metil xantina que inhibe la acción de la FOSFODIESTERASA, enzima cuya acción es degradar el AMPc. El eritrocito como el resto de las células del organismo guarda una relación entre los niveles de AMPc y ATP, cuando el AMPc disminuye subsecuentemente caen los niveles de ATP. En la descripción anterior, se hace hincapié en las funciones del ATP para conservar la deformabilidad de la célula roja; El ATP es la fuente principal de energía para el transporte activo de calcio y a su vez, al unirse al calcio ionizado, actúa como amortiguador intracelular(15), por lo tanto, disminuye la probabilidad de fosforilación de la ESPECTRINA (principal proteína estructural de la membrana celular), al no existir fosforilación no puede interactuar con la actina y entrelazarse para incrementar la rigidez del eritrocito. La pentoxifilina conserva la propiedad de deformarse del eritrocito al inhibir la fosforilación de la ESPECTRINA, al actuar sobre una Protein cinasa independiente del AMPc y por su acción sobre los niveles de ATP (116).

Adicionalmente, al favorecer la flexibilidad del eritrocito, se disminuye la viscosidad sanguínea y se incrementa el flujo a nivel de la microcirculación (ver figura 3b)(15,116 y 117). También, la pentoxifilina mejora el índice de intercambio gaseoso a nivel periférico con incremento en la presión venosa mixta de oxígeno (117). El decremento apreciado en la oxigenación tisular durante la anestesia y cirugía se atribuyen a cambios en flujo de la microcirculación, con pentoxifilina, se regresa a niveles normales(138).

b) EFECTO SOBRE LEUCOCITOS Y CITOQUINAS.-

Los leucocitos se encuentran en mucho menor número en la sangre pero sus dimensiones son mayores que el eritrocito, un leucocito es tan efectivo como 700 eritrocitos para obstruir el flujo en poros de 5 micras de diámetro (semejante al de los capilares) -- (118). El comportamiento reológico de los leucocitos es dominado por las propiedades visco-elásticas del interior de las células -- más que por su membrana celular (118). La pentoxifilina disminuye -- la formación de filópodos o protópodos en los leucocitos, con -- ello, mejora la filtrabilidad de los mismos; los filópodos son más rígidos que el resto de la célula, reflejando la red de microfili-- lamientos en su interior. La pentoxifilina incrementa el contenido de ATP y disminuye el calcio en los leucocitos, constituyentes -- que son indispensables en la quelación de la actina (componente -- de la red de microfilamentos)(118).

La pentoxifilina inhibe la activación-adherencia de PMN y de -- monocitos en respuesta a IL-1 y TNF (119). Al disminuir la activa-- ción y adherencia de PMN disminuye la degranulación y la produc-- ción de anión superóxido (119-121).

La pentoxifilina inhibe la producción de TNF a nivel de la -- transcripción tanto en estudios "in vivo como in vitro" (122).

c) EFECTO SOBRE LA ACTIVIDAD COAGULANTE.-

En las plaquetas, la actividad de la CICLOOXIGENASA es regulada -- por el 3'5' AMPc, ésta enzima cataliza una de las vías metabóli-- cas del ácido araquidónico que conlleva a la producción de TROMBOXANO A2, cuya efecto favorece la agregación plaquetaria (116,123-124). La --

pentoxifilina al inhibir la fosfodiesterasa aumenta los niveles de 3'5' AMPc y por lo tanto reduce la formación de TROMBOXANO A2. También disminuye la liberación de beta TROMBOGLOBINA, la cual induce actividad procoagulante y es liberada por las plaquetas.

La pentoxifilina actúa sobre células endoteliales en donde induce la producción de PROSTACICLINA (PGI2), un potente agente antiagregante plaquetario (116, 123-128). También condiciona incremento en la actividad fibrinolítica mediante activadores del plasminógeno, -- disminuyendo subsecuentemente los niveles de fibrinógeno plasmático (116-127).

Por las propiedades descritas de la pentoxifilina, se han efectuado trabajos en modelos experimentales de sepsis con las siguientes características y resultados:

a) Chalkiadakis et al <1985> estudió la tasa de mortalidad al inducir peritonitis experimental en ratas; emplearon dos grupos de 20 animales cada uno, el primer grupo tratado con pentoxifilina y el otro sirvió como testigo (130). En el grupo control murieron 16 sujetos de experimentación en los primeros 10 días del estudio, mientras que, en el grupo tratado con pentoxifilina solo murieron 5 durante los treinta días del estudio.

b) Schade & Schönharting (131) <1986> indujeron choque endotóxico en ratones y valoraron la tasa de mortalidad, utilizaron dos grupos, uno pre-tratado con pentoxifilina y el otro sirvió como control. En el grupo pre-tratado con pentoxifilina sobrevivieron 32 de 36 animales de experimentación comparados contra 17 de 36 en el grupo control.

c) Zabel et al (132) <1989> determinaron los niveles de TNF en diez personas (voluntarios sanos), posterior a la administración de endotoxina en condiciones basales y en forma de pre-tratamiento - tratamiento con oxipentoxifilina (metabolito I de la pentoxifilina) y encontraron que en condiciones basales (sin pentoxifilina) se incrementaba tanto el TNF como la IL-6, mientras que, con -- pentoxifilina se suprime el incremento en los niveles de TNF, pero, persistió el aumento de la IL-6.

d) Tighe et al <1990> investigaron los cambios hemodinámicos e -- histológicos en peritonitis experimental de cobayos (133), juntaron dos grupos, uno pre-tratado con pentoxifilina y el otro fue -- control. Algunos parámetros hemodinámicos como la frecuencia cardiaca, la resistencia vascular sistémica, la temperatura central y la presión arterial media tuvieron diferencia significativa y -- fueron favorables en el grupo de la pentoxifilina respecto al -- control. Los cambios histológicos en hígado, bazo y pulmón fueron menores y más favorables en el grupo pre-tratado con pentoxifilina.

La pentoxifilina es un derivado de metilxantina con un peso -- molecular de 278.31 Da (134). Sus características farmacocinéticas son importantes en cuanto a su utilización en pacientes gravemente enfermos, o sea, pacientes de la unidad de terapia intensiva. Estos pacientes, generalmente, son sometidos a múltiples procedimientos invasivos (cánula orotraqueal, catéter central, sonda Foley, catéter en arteria pulmonar, etcétera), necesarios para caracterizar sus condiciones respiratorias, hemodinámicas y metabó-

licas y adecuar su terapéutica específica, de ahí que se hayan -- establecido diversas escalas, criterios y clasificaciones al respecto de éstas condiciones (14,69,135-136) y por otro lado, la administración de medicamentos bajo éstas condiciones, preferentemente -- es por vía parenteral e idoneamente no debe existir o debe ser -- bajo el riesgo de que el medicamento presente interacción con otras sustancias, entre las múltiples que se administran a éstos pacientes.

La pentoxifilina puede ser administrada tanto por vía oral como

Tabla II.- METABOLITOS DE LA PENTOXIFILINA.

SUBSTITUCION QUIMICA posición # 1	SITIO DE FORMACION	EXCRECION URINARIA
Pentoxifilina CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-CH ₃	ingerido	trazas
Metabolito I CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Eritrocitos	< 1 %
Metabolito II CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	Higado	12 % incluyendo (III)
Metabolito III CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH(OH)CH ₃	Higado	12 % incluyendo (II).
Metabolito IV CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Higado	8 %
Metabolito V CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Higado	50-60%
Metabolito VI CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCOCH ₃	Higado	< 1 %
Metabolito VII CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Higado	< 1 %

no por vía parenteral (116,126,127 y 134), tiene una vida media de 60 a - 120 minutos, se conjuga a proteínas plasmáticas en un 80% aproximadamente; su metabolismo es principalmente hepático (70%) y el resto extrahepático (eritrocitos y riñón) (30%) (116,134 y 137). Su eliminación es renal de un 70 a 90% aprox. como metabolitos inactivos (ver tabla II), principalmente. El metabolito I, de los VII que se forman, tiene efectos similares a la droga base, pero se excreta en menos del uno por ciento por riñón (116 y 134). Tiene bajo potencial de acumulación con dosis repetidas (116).

La dosis terapéutica indicada en pacientes con enfermedad -- arterial obstructiva crónica es de 600 - 1200 mg; ésta dosis es - suficiente para inducir los cambios en la flexibilidad de los - - glóbulos rojos, en la viscosidad sanguínea y por ende, en el flujo sanguíneo de la microcirculación. La concentración de pento-- xifilina para evitar la activación de las células inflamatorias y bloquear la producción de citoquinas es variable (100 - 300 µg/- L), necesitando los valores más altos para bloquear la síntesis - de IL-1 y TNF cuando las células son estimuladas por endotoxina - (119).

Dentro de sus efectos colaterales mayores se encuentran los gastrointestinales con un 3-4% (disconfort abdominal, náusea, vómito o diarrea); los cardiovasculares en 1.1 a 2.2% (angina, palpitaciones o arritmia) y los de SNC en 0.7 a 2.3% (agitación, - - nerviosismo, cefalea, visión borrosa, disminución en el umbral de convulsiones) (116).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

Las manifestaciones de sepsis son muy variadas y su fisiopatología involucra alteraciones en la microcirculación, tanto, por daño endotelial directo producido por el microorganismo etiológico o sus productos (endotoxina), o bien, por la respuesta inflamatoria del huésped. La respuesta inflamatoria determinada por la interacción de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, células endoteliales y algunas citoquinas, comprometen el flujo sanguíneo en la microcirculación, exacerbado adicionalmente por el incremento en la rigidez del eritrocito, todo ello repercute en el aporte y consumo de oxígeno tisular que sitúan al paciente séptico ante un potencial daño multiorgánico y a su vez, compromete la vida del mismo. La mortalidad por choque séptico continúa con una tasa elevada, de tal forma, el enfoque terapéutico actual, además de preventivo está orientado a bloquear los distintos mediadores que condicionan el daño endotelial y las alteraciones en la microcirculación. Se ha demostrado a nivel experimental, el efecto terapéutico potencialmente útil de la pentoxifilina (un agente hemorreológico) en la sepsis, fué capaz de reducir el daño endotelial y mejorar el flujo sanguíneo en la microcirculación, incrementó el aporte y consumo de oxígeno a ese nivel, por lo tanto, disminuyó la tasa de mortalidad baja éstas condiciones; no obstante, su efectividad no ha sido demostrada en estudios clínicos en humanos.

1.3 JUSTIFICACION.-

Considerando la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos en el paciente séptico, que limiten el daño del endotelio vascular y mejoren el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación alterada por el proceso séptico, con incremento del aporte y liberación de oxígeno a ese nivel, se justificó la realización del presente estudio clínico, doble ciego, para evaluar la efectividad de la pentoxifilina en inducir éstos cambios, modificar los parámetros hemodinámicos y reducir la incidencia de falla orgánica múltiple.

CAPITULO DOS

OBJETIVOS.-

2.1 OBJETIVO GENERAL.-

Demostrar que la administración de pentoxifilina en el paciente séptico incrementa el aporte y consumo de oxígeno a nivel tisular, compensando parámetros hemodinámicos que condicionan el deterioro del paciente grave, previene el déficit progresivo de oxígeno y la evolución a un estado de falla orgánica múltiple.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.-

- 1). Determinar el aporte crítico y consumo de oxígeno en pacientes sépticos, en un grupo que recibió pentoxifilina y un grupo control (placebo).
- 2). Determinar la proporción de pacientes que sobrevivieron de acuerdo al rango de APACHE II.
- 3). Determinar la proporción de pacientes sépticos que desarrollaron el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto según la escala de Murray.
- 4). Establecer la duración de la fase hiperdinámica del paciente séptico en los dos grupos y las diferencias en los parámetros hemodinámicos de los mismos.
- 5). Determinar la proporción de pacientes que desarrollan falla orgánica múltiple y en quienes revierte ésta.
- 6). Evaluar los requerimientos de aminas vasoactivas (dopamina, dobutamina y adrenalina) entre los dos grupos.

7). Establecer diferencias en el número de días de estancia de los pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos entre el grupo tratado con pentoxifilina y el grupo control.

57

CAPITULO TRES

HIPOTESIS.-

La administración de pentoxifilina en el paciente séptico, - modifica el aporte y consumo de oxígeno, por lo tanto, produce - cambios en parámetros hemodinámicos que previenen o revierten la falla orgánica múltiple; disminuye la tasa de mortalidad y cambia los días de estancia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva.

C A P I T U L O C U A T R O

METODOLOGIA.-

4.1 Diseño de la investigación.-

La investigación clínica realizada consistió en un ensayo - clínico por reunir las características de un estudio prospectivo, experimental, longitudinal y comparativo.

4.2 Definición de la entidad nosológica.-

La investigación se realizó en la población de pacientes - sépticos que reunieron los criterios descritos a continuación y - que en su estancia intrahospitalaria permanecieron en la unidad - de cuidados intensivos:

Criterios de síndrome séptico

- 1). Sospecha de la existencia de un proceso infeccioso (no se requiere la positividad de un hemocultivo).
- 2). Presencia de fiebre o hipotermia, hipotensión, taquipnea y - taquicardia.
- 3). Deterioro de la función o perfusión de un órgano, evidenciado por la presencia de alteraciones en el sensorio (función mental), hipoxemia y/o decremento del volumen urinario.

Criterios de Choque séptico

- 1). Criterios de síndrome séptico
- 2). Datos de hipoperfusión periférica importante, manifestado por acidosis metabólica.
- 3). Vasodilatación cutánea (choque distributivo).

4.3 Definición de la población objetivo.-

Por la tasa de mortalidad elevada que presentan los pacientes sépticos y los avances en la biotecnología médica, la detección temprana de cualquier proceso infeccioso es necesaria y de ahí, que la definición de síndrome séptico se haya generalizado. La unidad de cuidados intensivos del hospital central sur de concentración nacional (PEMEX), corresponde a una unidad de tipo "general" ya que recibe pacientes cardiológicos, neurológicos, neuroquirúrgicos, post-quirúrgicos de cirugía general, politraumatizados y neumológicos. Dado el estado crítico de la condición de ingreso de éstos pacientes, la sepsis constituye un factor deletéreo en ellos, por lo que su detección oportuna permitió mayores maniobras terapéuticas con la finalidad de disminuir la tasa de mortalidad. La población objetivo de esta investigación debe tener características similares a la muestra estudiada, porque en ella se aplicarán los resultados obtenidos en el estudio y se describen en los siguientes apartados.

4.4 Características generales de la población.-

a) Criterios de inclusión

- 1) Edad entre 25 y 95 años de edad
- 2) Criterios establecidos de síndrome séptico y/o choque séptico.

b) Criterios de exclusión

- 1) Pacientes con desórdenes hemorragiparos o potencialmente hemorragiparos (hemofilia, úlcera péptica, hipertensión arterial se-

vera descontrolada, coagulación intravascular diseminada, etc.)

- 2) Embarazo
- 3) Desórdenes convulsivos
- 4) Infarto agudo al miocardio reciente (menor de 6 meses)
- 5) Cirrosis establecida y/o criterios clínicos fuertemente sugestivos (síndrome de hipertensión porta, telangiectasias, distribución anormal del vello, pruebas de funcionamiento hepático alteradas, etc.).
- 6) Hipersensibilidad al medicamento.

c) Criterios de eliminación

- 1) Manifestación de isquemia miocárdica
- 2) Presencia de convulsiones
- 3) Defunción en un lapso menor de 72 horas.

4.5 Ubicación espacio-temporal.-

La investigación se efectuó en la unidad de cuidados intensivos del hospital central sur de concentración nacional (PEMEX) durante el periodo comprendido de junio de 1991 a enero de 1992.

4.6 Diseño estadístico.-

La muestra consistió en 16 pacientes que cumplieron con los criterios de sepsis. Por método de muestro simple, selección aleatoria, doble ciego, se incluyó a los pacientes en los diferentes tratamientos (tratamiento con y sin pentoxifilina).

4.7 Procedimiento empleado en la recolección de datos.-

Los pacientes que reunieron los criterios de la población -- objetivo ingresaron a la investigación.

Se realizó la valoración inicial de APACHE III¹ y del daño -- pulmonar agudo según la escala de Murray² y se efectuaron los -- procedimientos invasivos necesarios para la monitorización hemo-- dinámica avanzada (colocación de catéter de flotación en arteria pulmonar y la instalación de línea arterial). Realizados los -- procedimientos invasivos, se determinaron las presiones pulmona-- res y se determinó el gasto cardiaco mediante la técnica de ter-- modilución, conjuntamente con los resultados de gasometría, se -- procedió a los cálculos de los parámetros hemodinámicos según -- fórmulas convencionales³. Los resultados se utilizaron para cla-- sificar a los pacientes del estudio, en alguno de los cuatro es-- tados de Siegel⁴. Se recolectaron muestras de cultivos a dife-- rentes niveles en todos los pacientes, antes de iniciar algún es-- quema antimicrobiano.

Se seleccionó aleatoriamente, doble ciego, el tratamiento -- correspondiente para cada paciente (sujeto) <dos grupos>. Inicia-- do el tratamiento, se continuó la evolución del sujeto con deter-- minación de los parámetros hemodinámicos cada seis horas y los -- hematológicos y metabólicos cada 24 horas, así como, una recopi-- lación diaria de cada escala de valoración. Se continuó la moni--

1 Ver anexo número uno

2 Ver anexo número dos

3 ver anexo número tres

4 Ver anexo número cuatro

torización hemodinámica, respiratoria y metabólica por un espacio mínimo de 72 horas y un máximo de 144 horas; Además, su evaluación final con las diversas escalas referidas y los parámetros de falla orgánica múltiple⁵; también, se contabilizó la permanencia en la unidad de terapia intensiva de cada paciente.

Los exámenes de laboratorio⁶ que se efectuaron a cada paciente fueron los siguientes:

- a) Hematológicos.- Fórmula roja, fórmula blanca (c/diferencial), plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y fibrinógeno.
- b) Metabólicos.- Glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, bilirrubinas, albúmina, globulinas y colesterol.
- c) Enzimáticos.- Transaminasas, amilasa, Deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y CPK (en casos específicos).
- d) Gasométricos.- PaO₂, PvO₂, PaCO₂, PvCO₂, Saturación de oxígeno arterial y venosa, HCO₃ arterial y venoso, pH arterial y venoso.

Los estudios de gabinete que se efectuaron a los pacientes fueron:

- a) Radiografía AP portátil de tórax c/24 horas
- b) USG abdominal y/o TAC de diferentes regiones anatómicas como métodos diagnósticos en búsqueda de foco infeccioso cuando no fue evidente.

Las muestras de cultivos fueron procesadas como siembra y re-

⁵ ver anexo número cinco.

⁶ ver anexo número seis.

siembra, cuando hubo desarrollo bacteriano, se realizó antibiograma.

4.8 Especificación de tratamientos.-

Tratamiento 1: Estuvo integrado por 8 sujetos a los cuales se les administró 1200 mg de pentoxifilina (ampolletas de 300 mg c/u en 15 ml de vehículo, Laboratorios Hoechst [TRENAL]) diluidos en 250 cc solución fisiológica (NaCl 0.9%) en infusión para 24 horas; los lotes de medicamento utilizados en la investigación fueron: 91F0997, 91F0998, 90F019 y 91M2087; conjuntamente a la terapéutica específica en cada caso (antibióticos, lavado quirúrgico, ventilación mecánica, apoyo con aminos, etcétera). Considerando que los efectos de la sepsis sobre las alteraciones de la flexibilidad de los eritrocitos, en la viscosidad sanguínea y en la activación del proceso inflamatorio son de instalación aguda y la magnitud mayor de las alteraciones repercute en la tasa de mortalidad, se utilizó la dosis máxima aprobada para administración intravenosa, con dos finalidades: 1) Mantener un nivel sanguíneo constante evitando deficiencia en la absorción y 2), Revertir los cambios ocasionados por la sepsis.

Tratamiento 2: Estuvo integrado por 8 sujetos a los cuales se les administró placebo (4 ampolletas conteniendo agua bidestilada, 15 ml cada ampolleta, Laboratorios Hoechst), diluido en 250 cc solución fisiológica (NaCl 0.9%) en infusión para 24 horas; conjuntamente a la terapéutica específica en cada caso (antibióticos, lavado quirúrgico, ventilación mecánica, apoyo con aminos, etcétera).

4.9 Almacenamiento y análisis de los datos.-

Se realizó una cédula individual, para cada sujeto, en donde se anotaron los parámetros hemodinámicos y respiratorios obtenidos cada 6 horas y los metabólicos y hematológicos determinados cada 24 horas. Ya recolectada la información, se depuró en todos los casos y se almacenó mediante medios electrónicos (DBASE III).

Reunida la base de datos, se hizo análisis estadístico con χ^2 para variables nominales solas o combinadas con una variable - - cuantitativa. Para las variables cuantitativas se utilizó análisis de varianza. El análisis estadístico se efectuó en medios - electrónicos (EPISTAT).

Los resultados se graficaron como media diaria de cada grupo, independientemente cada variable y comparativamente contra el - - grupo opuesto.

65

CAPITULO CINCO

RESULTADOS.-

Se efectuó análisis de varianza en las comparaciones del - -
gasto cardiaco, índice cardiaco, resistencia vascular sistémica,
resistencia vascular pulmonar, aporte de oxígeno y consumo de - -
oxígeno. Se tomó como significancia estadística una $p < 0.05$. --
Ambos tratamientos incluyeron ocho pacientes cada uno, algunas de
las características de los pacientes se describen en la tabla -
III.

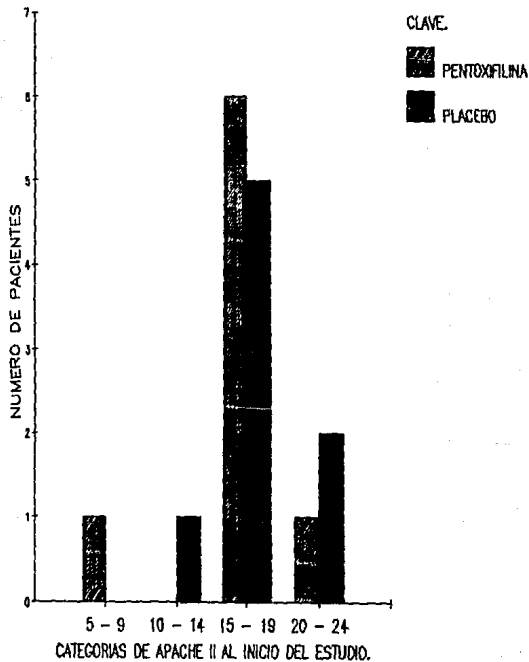
Tabla III. Datos generales de los pacientes del estudio: Pentoxifilina en el tratamiento de pacientes sépticos.

GRUPO	EDAD	SEXO	SITIO DE INFECCION
1. Pentoxifilina	73 a	Mas	Sepsis intraabdominal Sepsis urinaria
2. Pentoxifilina*	62 a	Mas	Sepsis intraabdominal
3. Pentoxifilina	59 a	Mas	Sepsis intraabdominal
4. Pentoxifilina*	49 a	Mas	Sepsis intraabdominal
5. Pentoxifilina*	32 a	Mas	Sepsis intraabdominal
6. Pentoxifilina*	33 a	Mas	Sepsis pulmonar Sepsis urinaria
7. Pentoxifilina	27 a	Mas	Sepsis pulmonar Inf. tejidos blandos
8. Pentoxifilina*	94 a	Mas	Sepsis pulmonar
9. Placebo*	69 a	Mas	Sepsis pulmonar
10. Placebo	71 a	Fem	Sepsis pulmonar Inf. tejidos blandos
11. Placebo	58 a	Fem	Sepsis pulmonar Sepsis urinaria
12. Placebo	53 a	Mas	Sepsis Intraabdominal Sepsis pulmonar
13. Placebo	80 a	Mas	Sepsis pulmonar Sepsis urinaria
14. Placebo	87 a	Mas	Sepsis pulmonar
15. Placebo	75 a	Fem	Sepsis intraabdominal
16. Placebo	81 a	Mas	Sepsis pulmonar

* Pacientes que sobrevivieron.

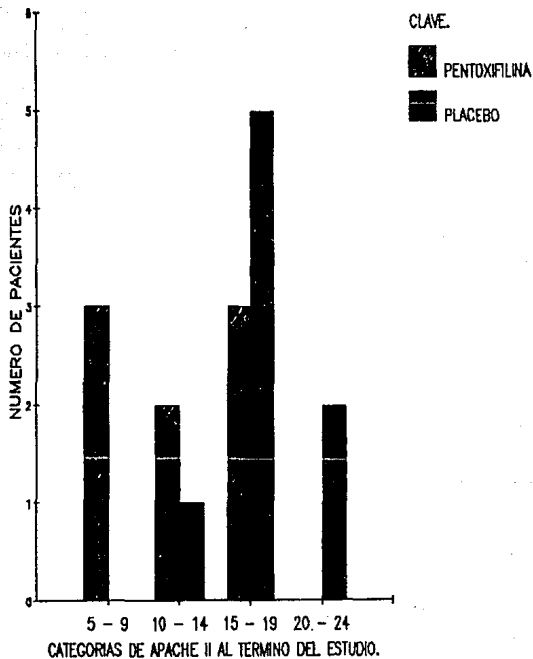
Las categorías de APACHE II a las cuales pertenecieron los -

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAFICA 1. LA ESCALA DE APACHE II FUE SIMILAR ENTRE LOS GRUPOS.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAFICA 2. EL GRUPO PLACEBO PERMANECIO SIN CAMBIOS DURANTE EL ESTUDIO.

pacientes se ilustran en la gráfica uno y dos, éstas fueron las inferiores a 24 puntos. La χ^2 al momento de su ingreso fué de 0.46 que no mostró diferencia significativa entre los grupos y al concluir el estudio llegó a χ^2 de 5.44, y al igual que el valor del ingreso no alcanzó significancia estadística.

Los grupos de edad de ambos tratamientos estuvieron predominantemente entre la quinta y octava década de la vida, con una $F = 3.64$, no alcanzó significancia estadística.

MICROORGANISMO	No. de pacientes
Pseudomona aeruginosa	7
E. coli	7
Candida spp	5
E. aureus	4
Pseudomona spp	4
E. grupo "D" (enterococo)	4
K. pneumonie	3
E. epidermidis	3
Enterobacter spp	2
Proteus mirabilis	2
E. grupo "D" (no enterococo)	2
Klebsiella spp	2
Candida albicans	1

Cuadro # 1. PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO: Cambios hemodinámicos y metabólicos. Variedad de micro-organismos y frecuencia con la que se aislaron en los pacientes del estudio.

En todos los pacientes se obtuvo al menos un cultivo positivo y un microorganismos aislado; su frecuencia y variedad se muestran en el cuadro # 1.

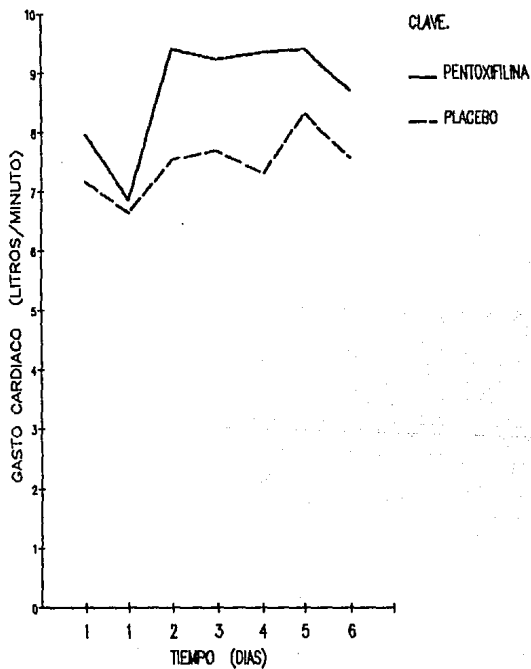
La escala de Murray en cuanto a daño pulmonar agudo mostró una $\chi^2 = 3.9$ ($p = 4.6$) a su ingreso, mientras que, la $\chi^2 = 0.1$ se obtuvo al término del estudio ($p = 0.74$), ambas sin significancia estadística.

El gasto cardiaco del grupo tratado con pentoxifilina fué superior al grupo placebo durante la realización del estudio, a su ingreso mostró una $F = 0.31$ y al final del estudio fué de 0.42 . Ambos valores no alcanzaron diferencia estadística, no obstante fué mejor en el grupo tratado con pentoxifilina (ver gráfica tres).

El índice cardiaco al momento del ingreso presentó una $F = 2.16$ y al finalizar el estudio tuvo una $F = 2.47$. No hubo diferencia significativa, sin embargo, al igual que el gasto cardiaco, fué mayor en el grupo que recibió pentoxifilina (ver gráfica cuatro).

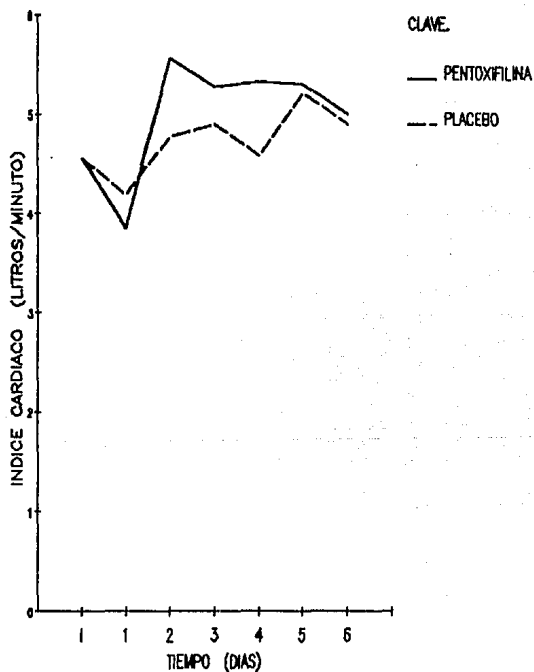
El aporte de oxígeno (O_2) corroboró con el gasto cardiaco, estuvo en valores más altos en el grupo al que se le administró pentoxifilina que en el utilizado como control. A su ingreso al estudio presentó una $F = 1.72$ y al concluir el mismo resultó una $F = 2.55$. Los dos valores no alcanzaron significancia estadística, pero, los valores del grupo de la pentoxifilina quedaron por encima del umbral crítico (ver gráfica cinco).

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



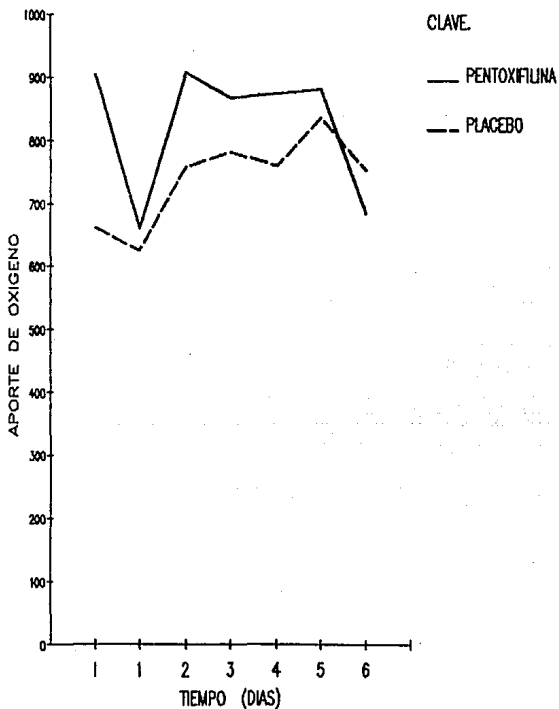
GRAFICA 3. EL GASTO CARDIACO SE DETERMINO MEDIANTE TERMODILUCION.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAFICA 4. EL INDICE CARDIACO FUE MAS VARIABLE EN EL GRUPO DE PENTOXIFILINA.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAFICA 5. EL APORTE DE O₂ DE LOS GRUPOS FUE SUPERIOR AL APORTE CRITICO.

El consumo de oxígeno al inicio de la investigación tuvo una $F = 1.19$ y al concluir el mismo llegó a una $F = 2.48$. Tampoco logró diferencia significativa, no obstante fué mayor en el grupo de la pentoxifilina que en placebo (ver gráfica seis).

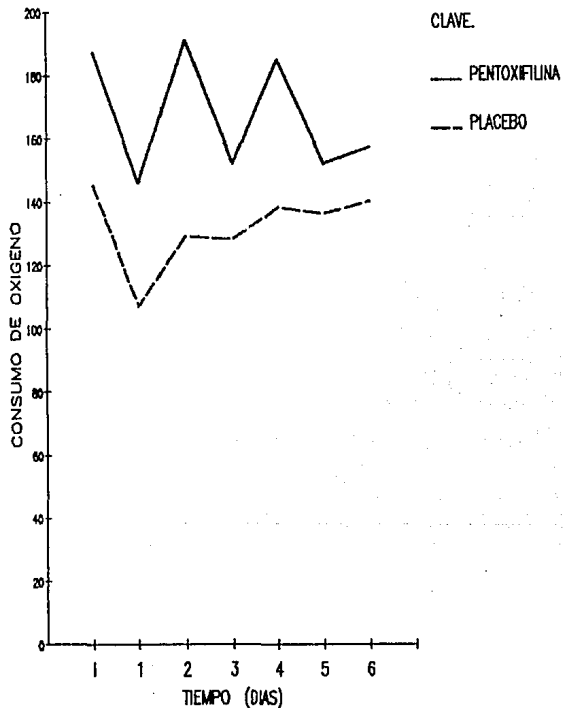
La resistencia vascular sistémica, al incluir los pacientes en el estudio quedaron dentro del rango normal en los dos grupos, sin embargo, en el grupo que recibió pentoxifilina estuvieron más cerca del valor inferior que el grupo control (ver gráfica siete). A su ingreso al estudio hubo una $F = 1.23$ y al finalizar el estudio -- llegó a ser de 1.7, ambos valores sin significancia estadística.

La resistencia vascular pulmonar al inicio de la investigación tuvo una $F = 0.13$ y al concluir ésta la $F = 0.78$, no alcanzó diferencia significativa, pero, los valores fueron inferiores en el grupo de la pentoxifilina (ver gráfica ocho).

La permanencia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva mostró una $F = 7.34$ que fué significativa estadísticamente. Los pacientes del grupo control presentaron una menor estancia (ver gráfica nueve) que los tratados con pentoxifilina, ésta diferencia es dada por la mayor tasa de mortalidad del primer grupo.

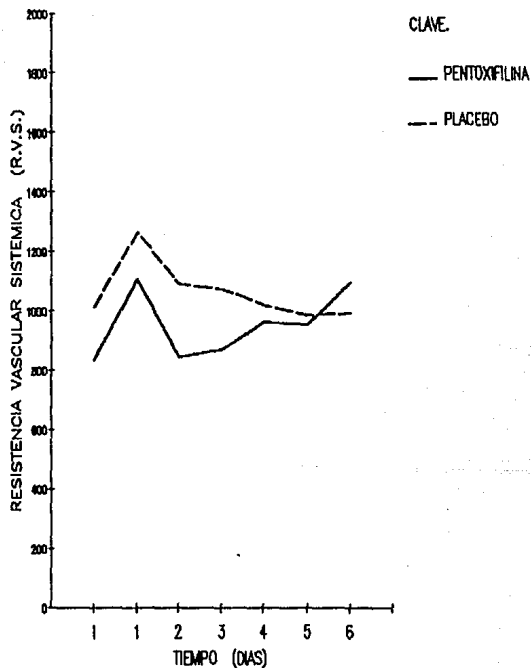
La tasa de mortalidad fué menor en el grupo que recibió pentoxifilina que el grupo al cual se le administró placebo. De los ocho pacientes del grupo placebo, murieron siete, mientras que en el grupo de pentoxifilina solo murieron tres. Hubo una $F = 1.0$ que no fué significativa (ver gráfica diez).

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO: CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



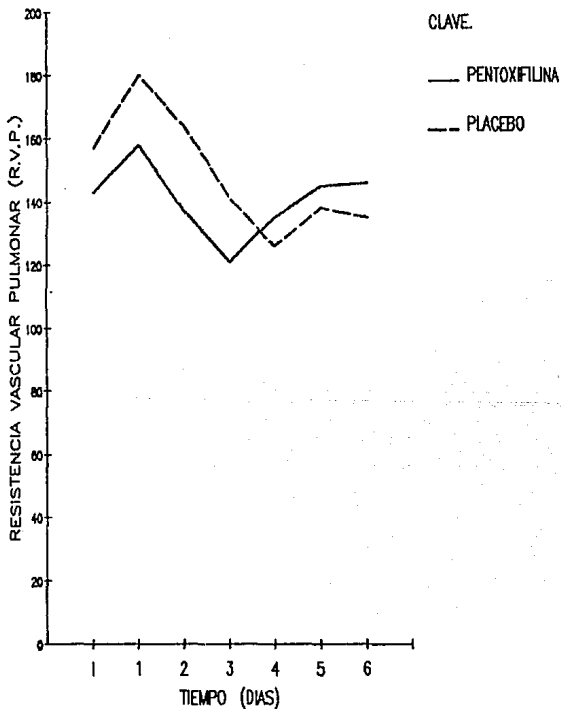
GRAF. 6. EL CONSUMO DE O₂ DEL GRUPO PLACEBO FUE INFERIOR AL CONSUMO CRITICO.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



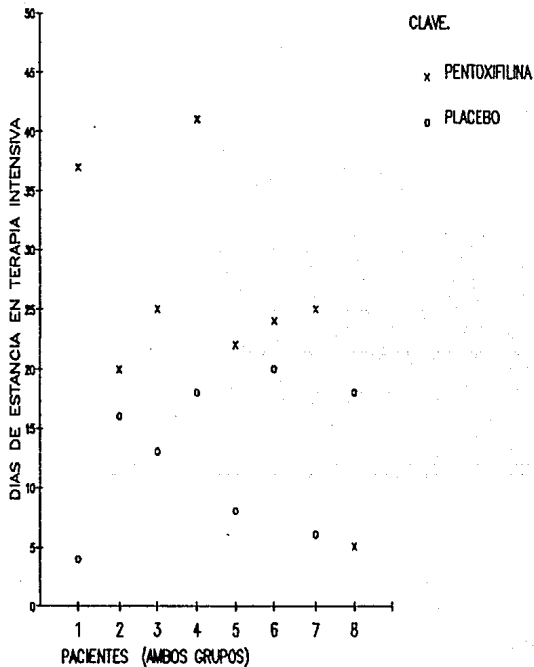
GRAFICA 7. AMBOS GRUPOS PRESENTARON R.V.S. DENTRO DEL RANGO NORMAL.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



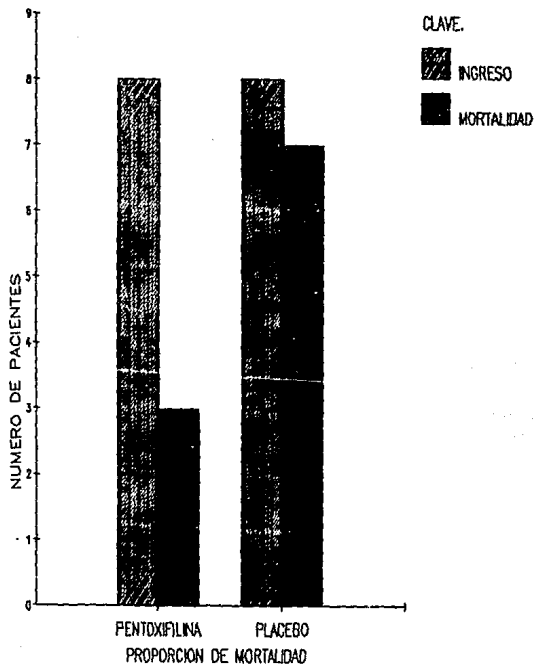
GRAFICA B. EL FENOMENO DE INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR OCURRE A MAYOR R.V.P.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAF. 9. EL GRUPO DE PENTOXIFILINA TUVO MAYOR ESTANCIA EN TERAPIA INTENSIVA.

PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SEPTICO:
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y METABOLICOS.



GRAF-10. EL GRUPO DE PENTOXIFILINA TUVO MENOR MORTALIDAD DURANTE EL ESTUDIO.

CAPITULO SEIS

DISCUSION.-

La sepsis generalmente se define como una infección asociada a manifestaciones sistémicas, o criterios más específicos incluyen hemocultivos positivos, cultivos positivos de algún otro material de un probable sitio de infección asociado con taquicardia, taquipnea, fiebre o hipotermia, leucocitosis y delirio (65). Manifestaciones más marcada se asocian al choque séptico en donde la característica fundamental es la hipoperfusión tisular que se presenta como un cuadro de acidosis metabólica en donde los niveles de lactato se encuentran por arriba de 2.0 mEq/L.

La morbilidad y mortalidad por sepsis permanecen con pocos cambios a pesar del gran avance en la práctica médica. Esto es favorecido por la mayor disponibilidad de procedimientos invasivos como la colocación de catéter central o en arteria pulmonar, implantación de válvulas protésicas, cirugía extensa o radical, administración de corticoesteroides ú otros agentes inmunosupresores en pacientes con cáncer o trasplantes de órganos, o sea, las expectativas de vida han incrementado en pacientes seniles, en procesos neoplásicos, en enfermedades crónicas, pero, éste grupo de pacientes, tiene gran riesgo de procesos infecciosos. El surgimiento de escalas de valoración con finalidad pronóstica (104, 105, 135-136) y criterios uniformes de sepsis contribuyen a clasificar a los pacientes de alto riesgo, a detectar más oportunamente los sitios de infección por los que un mayor número de pacientes ingresa a la unidad de terapia intensiva, los gérmenes más frecuen-

tes, así como, los mecanismos patológicos subyacentes.

La escala de APACHE II empleada en ésta investigación coincide con otros reportes de la literatura, puesto que, el mayor número de pacientes del estudio quedaron entre 10 y 24 puntos, tres categorías (10-14, 15-19 y 20-24 puntos) que engloban la mayoría de la población que ingresa a la unidad de terapia intensiva (104, 105, 115 y 136). Las categorías obtenidas en ambos tratamientos, fueron similares a su ingreso, no mostrando diferencia significativa y por lo tanto evitando sesgos en cuanto a la severidad de la enfermedad.

Los sitios de infección más frecuentes encontrados en nuestra población incluyen sepsis intraabdominal y pulmonar concordando con otros trabajos (85, 103, 113-115). En la mayoría de los pacientes se aislaron varios microorganismos (flora mixta) en uno o varios sitios de infección. La mayor incidencia de gérmenes etiológicos correspondió a las bacterias Gram negativas, semejante a lo reportado en los estudios de Tuchschild et al (85) y por Mosdell et al (142), entre otros.

La mortalidad por sepsis intraabdominal como infección incontrolada o falla orgánica múltiple excede del 60% (115). La dificultad en el diagnóstico temprano y la necesidad de repetidas exploraciones son factores contribuyentes a éste hecho (115, 139-142). En nuestra población de estudio, la mitad de los pacientes del grupo de la pentoxifilina (4 pacientes) presentaron sepsis intraabdominal, de ellos, solo uno murió (25%); mientras que, en el grupo control, hubo dos pacientes de éste tipo, los dos murieron (100%). El protocolo de manejo de los pacientes con sepsis intraabdominal

fué similar en los dos grupos, específicamente, la técnica de abdomen abierto cuyos resultados son más favorables que a la técnica convencional (113-115), terapia antimicrobiana dirigida (112) y medidas adyuvantes a mantener un aporte y consumo de oxígeno ideales (112).

Las metas terapéuticas descritas por Shoemaker(112) y corroboradas por Edwards et al(93) y un poco diferentes a las encontradas por Haupt et al (94) y Tuchschildt et al (85) tiene la finalidad de mantener un supraaporte de oxígeno y evitar un descenso al umbral crítico donde el consumo de oxígeno se hace dependiente del aporte y refleja que es inadecuado para mantener un metabolismo aeróbico con la subsecuente presentación de acidosis láctica. En nuestro esquema terapéutico combinamos las metas de los diferentes autores, esto es, un índice cardiaco superior a 4.5 L, un aporte de oxígeno mayor de 600 ml/m²/min, un consumo de oxígeno superior a 150 ml/m²/min, una presión en cuña de 10 - 15 mm Hg y resistencias vasculares sistémicas normales, como definición de una fase hiperdinámica para la cual se brindó apoyo aminérgico. El grupo al cual administramos pentoxifilina tuvo un mejor aporte de oxígeno (superior a 600 ml/m²/min) que el grupo control, aunque no alcanzó significancia estadística, si lo consideramos un factor determinante en la gran diferencia en la tasa de mortalidad de nuestros grupos. Ante una mayor entrega de oxígeno a los tejidos, el consumo de oxígeno fué también mayor en el grupo de la pentoxifilina, evitando un déficit progresivo del mismo que condujera a la presentación de la falla orgánica múltiple.

Un factor adicional importante, en cuanto a la efectividad - miocárdica, en la población de pacientes tratados con pentoxifi-- lina, es el menor incremento en las resistencias vasculares pul-- monares, con ello, hubo menor riesgo de presentar el fenómeno de interdependencia ventricular que deteriora aún más la contracti-- lidad miocárdica (105).

Ambos grupos mostraron resistencias vasculares sistémicas - dentro del rango normal (800-1200 dinas), no obstante, el grupo de pacientes que recibieron pentoxifilina, tuvieron valores cercanos al límite inferior y el grupo que sirvió como control presentó -- valores más altos. Estos datos sugieren un mejor flujo sanguíneo y menos alteraciones en la microcirculación.

La pentoxifilina es capaz de suprimir el incremento inicial del factor de necrosis tumoral(122,132 y 146) que se presenta entre 90 y 120 minutos posterior a la administración de endotoxina(50,52 y 60), el mecanismo por el cual sucede éste efecto fué descrito por -- Doherty et al (122) y lo describe a nivel de la transcripción del gen de TNF. Al bloquear la producción de factor de necrosis tumoral- se modifican los principales eventos que conducen al daño de la - microcirculación como son: 1) Menor activación de macrófagos y -- leucocitos polimorfonucleares, subsecuentemente, menor produc-- ción de radicales tóxicos de oxígeno y menor liberación de enzi-- mas lisosomales. 2) Al faltar éstos mediadores, hay menor daño -- endotelial, menor formación de edema, factores importantes en -- cuanto al decremento en el aporte y consumo de oxígeno.

Sin omitir las relevantes propiedades de la pentoxifilina -- sobre la actividad coagulante y en forma concreta son:

- a) Libera prostaciclina de las células endoteliales
- b) Evita la supresión inducida por factor de necrosis tumoral en la expresión de la trombomodulina en la superficie de la membrana celular de las células endoteliales (147).
- c) Hay menor daño endotelial, por lo tanto, menor activación de la vía intrínseca de la coagulación.
- d) Disminuye la producción de tromboxano A2 en plaquetas.
- e) Al ser menores los niveles de TNF, hay menor liberación de -- factor VII de la coagulación.

Estos efectos traen como resultado una menor oclusión capilar, un mejor flujo sanguíneo en la microcirculación, menor daño tisular y un decremento en el riesgo de falla orgánica múltiple. Los estudios de Tighe et al (133) y de Lilly et al (120), lo han documentado -- histológicamente.

Los mecanismos por los cuales la pentoxifilina ejerce sus efectos son diversos, éstos incluyen:

- 1) Inhibición de la actividad de la FOSFODIESTERASA.
- 2) Activación de una PROTEIN KINASA independiente del AMPc.
- 3) Disminuir la disponibilidad del calcio intracelular.
- 4) Alterar algunos mecanismos de transcripción genética (122 y 148).

Las fallas orgánicas que más se presentaron en nuestra serie de pacientes fueron la hemodinámica y la respiratoria, sin embargo, no hubo diferencias tanto durante el estudio como entre los

grupos. Es importante mencionar, que el resultados final, expresado en la mortalidad, si difiere, por lo tanto, en el grupo de pentoxifilina revirtieron en un lapso mayor al especificado en éste estudio.

La estrategia actual de bloquear los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el proceso séptico, contribuyen a eliminarlo. La capacidad de la pentoxifilina en disminuir la producción y los efectos del factor de necrosis tumoral, propuesto como el mediador principal de la sepsis, es algo prometedor en la búsqueda de nuevas estrategias que modulen los efectos deletéreos de la respuesta inflamatoria.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación no alcanzaron significancia estadística, no obstante, fué por el reducido número de pacientes, porque, si se demostraron los efectos deseados de la pentoxifilina según la base teórica de su aplicación. Se requiere mayor investigación clínica del tratamiento de pentoxifilina en pacientes sépticos en varios aspectos:

- 1) Clasificar la eficacia de la pentoxifilina en grupos de pacientes con diversas enfermedades subyacentes.
- 2) Evolución y factores pronósticos del tratamiento.
- 3) Encontrar niveles terapéuticos en pacientes sépticos críticamente enfermos.
- 4) Monitorizar niveles de metabolitos de la pentoxifilina en éstos pacientes.
- 5) Determinar la reserva funcional de órganos y sistemas involucrados durante el proceso séptico y posterior a la resolución del mismo.

C A P I T U L O S I E T E

Conclusiones.-

- 1) El grupo de pacientes tratados con pentoxifilina mantuvo un -- mayor gasto e índice cardíacos.
- 2) El grupo de pentoxifilina conservó un mejor aporte y consumo de oxígeno.
- 3) El grupo tratado con pentoxifilina presentó menor incremento en los valores de resistencia vascular pulmonar y sistémica.
- 4) El tratamiento con pentoxifilina no modificó la incidencia de daño pulmonar agudo, no obstante, su recuperación fué mejor, o - sea, el daño residual fué menor.
- 5) Los pacientes que recibieron pentoxifilina requirieron menor - número y dosis de aminas para mantener su fase hiperdinámica de la sepsis con supraaporte de oxígeno.
- 6) Se necesitan estudios clínicos con mayor número de pacientes - para alcanzar significancia estadística.
- 7) Se requieren estudios clínicos con mayor duración para deter-- minar la proporción exacta en cuanto a incidencia y reversión de falla orgánica múltiple.
- 8) La pentoxifilina prolonga la estancia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva, al aminorar los mecanismos deleté- - reos de la sepsis, éste efecto es benéfico al permitir mayor nú- - mero de maniobras terapéuticas contra el proceso mórbido.
- 9) La pentoxifilina disminuye la tasa de mortalidad en pacientes sépticos críticamente enfermos.

86

CAPITULO OCHO

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

1. Farrillo, J. E., MD; Parker, M. M., MD; Natanson, Ch., MD; - Suffredini, A. F., MD; Danner, R.L., MD; Cunnion, R.E., MD - and; Ognibene, F. P., MD: Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. Ann Intern Med 1990; 113: 227 - 242.
2. Harris, R. L., MD; Musher, D. M., MD; Bloom, K., MD; Gathe, - J., MD; Rice, L., MD; Surgarman, B., MD; Williams, T. W., MD and; Young, E., MD: Manifestation of sepsis. Arch Intern Med 1987; 147: 1895 - 1906.
3. Redmond, H. P., BSc; Shou, J., MD; Kelly, C.J., BSc; Schreiber S., MD; Miller, E., MD; Leon, P., MD and; Daly, J.M., MD: Immunosuppressive mechanisms in protein-calorie malnutrition. - Surgery 1991; 110: 311-317.
4. Pine, R. W., MD; Wertz, M. J., MN; Leonard, E. S., MD; Dellinger, E. P., MD; Carrico, C. J., MD and; Minshew, B. H., PhD: Determinants of Organ Malfunction or Death in Patients With Intra-abdominal Sepsis. A Discriminant analysis. Arch Surg - 1983; 118: 242 - 249.
5. Mizock, B., MD: Septic shock. A Metabolic Perspective. Arch- Intern Med 144: 579-585, 1984.
6. Bone, R.C., MD: The Pathogenesis of Sepsis. Ann Intern Med 1991; 115:457 - 469.
7. Bone, R. C., MD: Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. Critical Care Med 1991; 19: 973 - 976.
8. Patel, K. D.; Zimmerman, G. A.; Prescott, S. M.; McEver, R. - P. and; McIntyre, T. M.: Oxygen Radicals Induce Human Endothelial Cells to Express GMP-140 and Bind Neutrophils. J Cell Biol 1991; 112: 749 - 759.
9. Tedder, T. F.; Isaacs, C. M.; Ernst, T. J.; Demetri, G. D.; - Adler, D. A. and; Disteche, C. M.: Isolation and chromosomal localization of cDNAs encoding a novel human lymphocyte cell-surface molecule, LAM-1. J Exp Med 1989; 170:123 - 133.
10. Harlan, J. M.: Leukocyte-Endothelial Interactions. Blood 1985 65: 513 - 525.
11. Zimmerman, G. A.; McIntyre, T. M.; Mehra, M. and; Prescott, - S. M.: Endothelial Cell-associated Platelet-activating Factor A Novel Mechanism for Signaling Intercellular Adhesion. - - J Cell Biol 1990; 110: 529 - 540.

12. Smith, C. W.; Rothlein, R.; Hughes, B. J.; Mariscalco, M. M.; Rudloff, H. E.; Schmalstieg, F. C. and; Anderson, C.: Recognition of an Endothelial Determinant for CD18-dependent Human Neutrophil Adherence and Transendothelial Migration. J Clin Invest 1988; 82: 1746 - 1756.
13. Lawrence, M. B.; Smith, C. W.; Eskin, S. G. and; McIntire, -- L. V.: Effect of Venous Shear Stress on CD18-Mediated Neutrophil Adhesion to Cultured Endothelium. Blood 1990; 75: 227 -- 237.
14. Pinsky, M. R., MD and; Matuschak, G. M., MD: Multiple systems organ failure. Critical care clinics vol. 5 No. 2, 1989.
15. Fry, D. E., MD: Multiple System Organ Failure. St. Louis MO. Mosby-Year Book, 1992.
16. Lynch III, J. P., MD and; Toews, G. B., MD: Tumor Necrosis -- Factor (alpha) A Multifaceted Mediator of Inflammation. Chest 96:457-459, 1989.
17. Ertel, W., MD; Morrison, M. H., MS; Wang, P., MD; Zheng, F.-BA,BS; Ayala, A., PhD and; Chaudry, I. H., PhD: The Complex Pattern of Cytokines in Sepsis. Ann Surg 1991; 214: 141-148.
18. Balk, R. A., MD and; Bone, R. C., MD: Septic shock. Critical care clinics vol. 5 No. 1, 1989.
19. American College of Surgeons: Care of the Surgical Patients. Ney York, 3a Ed, Scientifican American Inc, 1990.
20. Hattori, R.; Hamilton, K. K.; McEver, R. P. and; Sims, P. J.: Complement Proteins C5b-9 Induces Secretion of High Molecular Weight Multimers of Endothelial von Willebran Factor and -- Translocation of Granule Membrane Protein GMP-140 to the Cell Surface. J Biol Chem 1989; 264:9053 - 9060.
21. McEver, R. P.; Beckstead, J. H.; Moore, K. L.; Marshall-Carison L. and; Bainton, D. F.: GMP-140, a Platelet alpha-Granule Membrane Protein, Is Also Synthesized by Vascular Endothelial Cells and Is Localized in Weibel-Palade Bodies. J Clin Invest 1989; 84: 92 - 99.
22. Taylor, R. W., MD and; Shoemaker, W. C., MD: Critical Care: Stat of the Art. Fullerton, Cal, 1991; vol. 12.
23. Vedder, N. B. and Harlan, J. M.: Increased Surface Expression of CD11b/CD18 (Mac-1) Is Not Required for Stimulated Neutrophil Adherence to Cultured Endothelium. J Clin Inves 1988; -- 81: 676 - 682.

24. Beutler, B.: TUMOR NECROSIS, CACHEXIA, SHOCK, AND INFLAMMATION: A COMMON MEDIATOR. Ann Rev Biochem 1988; 57: 505 - 518
25. Lehrer, R. I., MD; Ganz, T., MD, PhD; Selsted, M. E., MD, PhD; Babior, B. M., MD, PhD and; Curnutte, J. T., MD, PhD: Neutrophils and Host Defense. Ann Intern Med 1988; 109: 127 - 142.
26. Weiss, S. J., MD: TISSUE DESTRUCTION BY NEUTROPHILS. N Engl J Med 1989; 320: 365 - 376.
27. Boggs, D. R. and Winkelstein A.: White Cell Manual. Philadelphia, Penn, 1a ed. F. A. Davis Com, 1983.
28. MacGregor, R. R., MD: Granulocyte adherence changes Induced by hemodialysis, endotoxin, epinefrin and glucocorticoids. Ann Intern Med 86: 35 - 39, 1977.
29. Venezio, F. R.; Westenfelder, G. O. and, Phair, J. P.: The adherence of polymorphonuclear leukocytes in patients with sepsis. J Infect Dis 145: 351 - 357, 1982.
30. Goldman, G., MD; Welbourn, R., MB; Klausner, J. M., MD; Patterson, I. S., MB; Kobzik, L., MD; Valeri, C. R., MD; Shepro, D., PhD and; Hechtman, H. B., MD: Ischemia Activates Neutrophils but Inhibits Their Local and Remote Diapedesis. Ann Surg 1990; 211: 196 - 201.
31. Baggiolini, M. B.; Walz, A. and; Kunkel, S. L.: Neutrophil-activating Peptide-1/Interleukin 8, a Novel Cytokine That Activates Neutrophils. J Clin Invest 1989; 84: 1045 - 1049.
32. Jirik, F. R.; Podor, T. J.; Hirano, T.; Kishimoto, T.; Loskutoff, D. J.; Carson, D. A. and; Lotz, M.: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J Immunol 1989; 142:144-147.
33. Golde, D. W. and Gasson, J. C.: Haemathopoyetic hormones. - - Scient Am 1988; 144: 22 - 30.
34. Murata, T.; Sullivan, J. A.; Sawyer, D. W. and, Mandell, G. - L.: Influence of type and opsonization of Ingested Particle on intracellular free calcium distribution and superoxide production by human neutrophil. Infect Imm 55: 1784 - 1791, 1987.
35. Nathan, C. F.: Neutrophil Activation on Biological Surfaces. J Clin Invest 1987; 80: 1550 - 1560.
36. Thomas, L.: The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher, Ney York, Viking Press, 1974, p 78.

37. Ashby, B., PhD; Daniel, J. L., PhD and; Smith, J. B., PhD: Mechanisms of Platelet Activation and Inhibition. Hematology/Oncology Clinics of North American 1990; 4: 1 - 25.
38. Dinarello, C. A.: INTERLEUKIN-1 AND THE PATHOGENESIS OF THE - ACUTE-PHASE RESPONSE. N Engl J Med 1984; 311: 1413 - 1418.
39. Stahl, W. M., MD: Acute phase protein response to tissue injury. Crit Care Med 1987; 15: 545 - 550.
40. Michie, H. R., FRCS; Eberlein, T. J., MD; Spriggs, D. R., MD; Manogue, K. R., PhD; Cerami, A., PhD and; Wilmore, D. W., MD: Interleukin-2 Initiates Metabolic Responses Associated with Critical Illness in Humans. Ann Surg 1988; 208: 493 - 503.
41. Whicher, J. T. and Evans, S. W.: Cytokines in Disease. Clin Chem 1990; 36: 1269 - 1281.
42. Andus, T.; Bauer, J. and Gerok, W.: Effects of Cytokines on the Liver. Hepatology 1991; 13: 364 - 375.
43. Gery, I.; Gershon, R. K. and Waksman, B. H.: Potentiation of - the T-lymphocyte response to mitogens I. The responding cell. J Exp Med 1972; 136: 128 - 142.
44. Dinarello, Ch. A., MD and Mier, J. W., MD: Current concepts - Lymphokines. N Engl J Med 1987; 317: 940 - 945.
45. Platanius, L. C., MD, PhD and Vogelzang, N. J., MD: Interleukin-1: Biology, Pathophysiology, and Clinical Prospect. Am J - Med 1990; 89: 621 - 629.
46. Dejana, E.; Breviario, F.; Erroi, A.; Bussolino, F.; Mussoni, L.; Gramse, M.; Pintucci, G.; Casali, B.; Dinarello, C. A.; - Damme, J. V. and Mantovani, A.: Modulation of Endothelial - - Cell Functions by Different Molecular Species of Interleukin-1. Blood 1987; 69: 695 - 699.
47. Clowes, G. H. A., MD; Hirsch, E., MD; George, B. C., MD; Bigatello, L. M., MD; Mazuski, J. E., MD and Villet, C. A., PhD: Survival from Sepsis. Ann Surg 1985; 202: 446 - 458.
48. Michie, H. R., MB; Manogue, K. R., PhD; Spriggs, D. R., MD; Revhaug, A., MD; O'Dwyer, S., MB; Dinarello, C. A., MD; Cerami, A., PhD; Wolff, S. M., MD and Wilmore, D. W., MD: Detection - of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 318: 1481 - 1486.
49. Callery, M. P., MD; Mangino, M. J., PhD and Flye, M. W., MD, - PhD: A biologic basis for limited Kupffer cell reactivity to portal-derived endotoxin. Surgery 1991; 110: 221 - 230.

50. Michie, H. R.; Guillou, P. J. and Wilmore, D. W.: Tumor necrosis factor and bacterial sepsis. Br J Surg 1989; 76: 670.
51. Vaisman, N. and Hahn, T.: Tumor Necrosis Factor alfa and -- Anorexia - Cause or Effect ?. Metabolism 1991; 40: 720 - 723.
52. Damas, P., MD, PhD; Reuter, A., PhD; Gysen, P., PhD; Demonty, J., MD, PhD; Lamy, M., MD and Franchimont, P., MD, PhD: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. Crit Care Med 1989; 17: 975 - 978.
53. Tracey, K. J.; Lowry, S. F. and Cerami, A.: Cachectin: A Hormone that Triggers Acute Shock and Chronic Cachexia. J Infect Dis 1988; 157: 413 - 420.
54. Pober, J. S.; Bevilacqua, M. P.; Mendrick, D. L.; Lapiere, L. A.; Fiers, W. and Gimbrone, M. A.: Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cell. J Immunol 1986; 136: 1680 - 1687.
55. Stephens, K. E.; Ishizaka, A.; Larrik, J. W. and; Raffin, T. A.: Tumor Necrosis Factor Causes Increased Pulmonary Permeability and Edema. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1364-1370.
56. Atkinson, Y. H.; Muray, A. W.; Krilis, S.; Vadas, M. A. and - López, A. F.: Human tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa) directly stimulates arachidonic acid release in human neutrophils. Immunology 1990; 70: 82 - 87.
57. Dinarello, C. A.; Cannon, J. G.; Wolff, S. M.; Bernheim, H. A.; Beutler, B.; Cerami, A.; Figari, I. S.; Palladino, M. A. and O'Connor, J. V.: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin - 1. J Exp Med 1986; 163: 1433 - 1450.
58. Nawroth, P. P.; Bank, I.; Handley, D.; Cassimeris, J.; Chess, L. and Stern, D.: Tumor necrosis/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. J Exp Med 1986; 163: 1363 - 1375.
59. Kunkel, S. L.; Spengler, M.; May, M. A.; Spengler, R.; Larrick, J. and Remick, D.: Prostaglandin E2 Regulates Macrophage-derived Tumor Necrosis Factor Expression. J Biol Chem - 1988; 263: 5380 - 5384.
60. Groote, M.A., MD; Martin, M.A., MD; Densen, P., MD; Pfaller, M.A., MD and Wenzel, R.P., MD: Plasma Tumor Necrosis Factor Levels in Patients With Presumed Sepsis. JAMA 1989; 262: 249-251.

61. Andrews, J. S.; Berger, A. E. and; Ware, C. F.: Characterization of the receptor for tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin (LT) on human T Lymphocytes. J Immunol 1990; 144: -- 2582 - 2591.
62. Schutze, S.; Nottrott, S.; Pfizrrnmaier, K. and; Kronke, M.: Tumor Necrosis Factor Signal Transduction. J Immunol 1990; -- 144: 2604 - 2608.
63. Ming, W. J.; Bersani, L. and; Mantovani, A.: Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. J Immunol 1987; 138: 1469 - 1474.
64. Nijsten, M.W.N.; Groot, E.R. de; Duis, H.J. ten; Klasen, H. - J.; Hack, C.E. and Aarden, I.A.: Serum levels of interleukin-6 and Acute phase responses. Lancet 1987 ii: 921.
65. Klausner, J. M., MD; Morel, N., PhD; Paterson, I. S., MB; - - Kobzik, L., MD; Valeri, C.R., MD; Eberlein, T.J., MD; Shepro, - D., PhD and Hechtman, H. B., MD: The Rapid Induction by Interleukin-2 of Pulmonary Microvascular Permeability. Ann Surg - 1989; 209: 119 - 128.
66. Welbourn, R. MB; Goldman, G., MD; Kobzik, L. MD; Peterson. I MB; Shepro, D., PhD and Hechtman, H. B., MD: Interleukin-2 - Induces Early Multisystem Organ Edema Mediated by Neutrophils. Ann Surg 1991; 214: 181 - 186.
67. Bryan-Brown, C. W., MD and Ayres, S. M., MD: Oxygen Transport and Utilization. 1a Ed., U.S.A., 1987.
68. Civetta, J. M., MD; Taylor, R. W., MD and Kirby, R. R.: Critical Care. 2a ed., Phil, USA. J. B. Lippincott Com, 1988.
69. Siegel, J. H., MD: TRAUMA: Emergency Surgery and Critical - - Care. 1a edicion Ed. Churchill Livingtone Inc, U.S.A., 1987.
70. Sibbald, W. J., MD; Fox, G., MD and Martin, C., MD: Abnormalities of Vascular Reactivity in the Sepsis Syndrome. Chest - 1991; 100 (Suppl): 155S - 159S.
71. Lefer, A. M., PhD; Tsao, P. S., BS and Ma, X.L., PhD: Shock -- and Ischemia Induced Mechanisms of Impairment of Endothelium-Mediated Vasodilation. Chest 1991; 100 (Suppl): 160S - 163S.
72. Dunn, D., MD, PhD: Role of Endotoxin and Host Cytokines in -- Septic Shock. Chest 1991; 100 (Supl): 164S - 168S.
73. Sorg, C., PhD: Macrophages in Acute and Chronic Inflammation. Chest 1991; 100 (Suppl): 173S - 175S.

74. Vadas, P., MD, PhD; Pruzanki, W., MD; Stefanski, E., MSc; -- Sternby, B., PhD; Mustard, R., MD; Bohnen, J., MD; Fraser, I. MD; Farewell, V., PhD and Bombardier, C., MD: Pathogenesis of hypotension in septic shock: Correlation of circulating phospholipase A2 levels with circulatory collapse. Crit Care Med 1988; 16: 1 - 7.
75. Weisel, R. D., MD; Vito, L., MD; Dennia, R. C., MD; Valeri, - C. R., Capt and Hechtman, H. B., MD: Myocardial Depression -- during Sepsis. Am J Surg 1977; 133: 512 - 521.
76. Weil, M. H., MD and Nishijima, H., MD: Cardiac Output in Bacterial Shock. Am J Med 1978; 84: 920 - 922.
77. Parker, M. M., MD; Shelhamer, J. H., MD; Bacharach, S. L., -- PhD; Green, M. V., MS; Natanson, C., MD; Frederick, T. M., -- BSN; Damske, B. A., RN and Parrillo, J. E., MD: Profund but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic -- Shock. Ann Intern Med 1984; 100: 483 - 490.
78. Parrillo, J. E.; Burch, C.; Shelhamer, J. H.; Parker, M. M.; -- Natanson, C. and Schuette, W.: A Circulating Myocardial De-- pressant Substance in Human with Septic Shock. J Clin Invest- 1985; 76: 1539 - 1553.
79. Ellrodt, A. G., MD; Riedinger, M. S., RN; Kimchi, A., MD; -- Berman, D. S., MD; Maddahi, J., MD; Swan, H.J.C., MD, PhD, -- and Murata, G. H., MD: Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. Am - Heart J 1985; 110: 402 - 408.
80. Ognibene, F. P., MD; Parker, M. M., MD; Natanson, C. MD; -- Shelhamer, J. H., MD and Parrillo, J. E., MD: Depressed Left Ventricular Performance. Chest 1988; 93: 903 - 909.
81. Reuse, C.; Frank, N.; Contempéré, B. and Vincent, J. L.: Right ventricular function in septic shock. Inten Care Med 1988; -- 14: 484 - 487.
82. Morgan, J. P.: Abnormal intracellular modulation of calcium-- as a major cause of cardiac contractile dysfunction. N Engl- J Med 1991; 325: 625 - 632.
83. Duff, J. H., MD; McLean, A. P. H., MD; McLean, L. D., facs: - Defective oxygen consumption in septic shock. Surgery, Gynec- ology & Obstetrics 1969; mayo: 1051 - 1060.
84. Haupt, M. L.; Gilbert, E. M. and Carlson, R. W.: Fluid Load -- ing Increase Oxygen Consumption in Septic Patients with Lac-- tic Acidosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 912 - 916.

85. Tuschmidt, J., MD; Oblitas, D., MD and Fried, J. C., MD: -- Oxygen consumption in sepsis and septic shock. Crit Care Med 1991; 19: 664 - 671.
86. Ogawa, S.; Shreeniwas, R.; Brett, J.; Clauss, M.; Furie, M. - and Stern, D. M.: The effect of hypoxia on capillary endothelial cell functions: modulation of barrier and coagulant - function. Br J Haematology 1990; 75: 517 - 524.
87. Brenner, B. M.; Troy, J. and Ballermann, B. J.: Endothelium-- dependent Vascular Responses. J Clin Invest 1989; 84: 1373 -- 1378.
88. Moncada, S.; Palmer, R. M. J. and Higgs, E. A.: Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacological Rev 1991; 43: 109 - 137.
89. Ochoa, J. B., MD; Udekwu, A. O., MD; Billiar, T. R., MD; Curran, R. D., MD; Cerra, F. B., MD; Simmons, R. L., MD and - Peitzman, A. B., MD: Nitrogen Oxide Levels in Patients After-trauma and During Sepsis. Ann Surg 1991; 214: 621 - 626.
90. Stern, D. M., MD; Esposito, C., MD; Gerlach, H., MD; Ryan, J. Handley, D. PhD and Nawroth, P., MD: Endothelium and Regulation of Coagulation. Diabetes Care 1991; 14 (Suppl 1): 160 -- 166.
91. Hesselvik, F. J., MD, PhD; Blombäck, MD, PhD; Brodin, B., MD, PhD and Maller, R., MD, PhD: Coagulation, fibrinolysis, and - kallikrein systems in sepsis: Relation to outcome. Crit Care-Med 1989; 17: 724 - 733.
92. Suffredini, A. F., MD; Harpel, P. C., MD and Parrillo, J. E., MD: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. N Engl J Med 1989; 320: 1165 - 1172.
93. Edwards, J. D., MD: Practical application of oxygen transport principles. Crit Care Med 1990; 18: S45 - S48.
94. Schremmer, B., MD and Dhainaut, J. F., MD, PhD: Heart failure in septic shock: Effects of inotropic support. Crit Care - Med 1990; 18: S49 - S55.
95. Shoemaker, W. C., MD; Kram, H. B., MD and Appel, P. L., MPA:-- Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and -- outcome prediction. Crit Care Med 1990; 18: S19 - S25.
96. Pittet, J.F., MD; Morel, D. R., MD; Hemsén, A., BSc; Gunning, K., frcs; Lacroix, J. S., MD, PhD; Suter, P. M., MD and Lundberg, J. M., PhD: Elevated Plasma Endothelin-1 Concentrations Are Associated with the Severity of Illness in Patients with-

- Sepsis. Ann Surg 1991; 213: 261 - 264.
97. Lerman, A., MD; Hilderbrand, F. L., MD; Margulies, K. B., MD; O'Murcho, B., MD; Ferrella, M. A., MD; Heublein, D. M.; - - Schwab, T. R., MD and Burnett, J. C., MD: Endothelin: A New - Cardiovascular Regulatory Peptide. Mayo Clin Proc 65: 1441 -- 1455, 1990.
 98. Lefer, A.M.: Role of a myocardial depressant factor in the -- pathogenesis of circulatory shock. Fed Proc 1970; 29:1836.
 99. Langenfeld, J. E., MD; Livingston, D. H., MD and Machiedo, G. W., MD: Red cell deformability is an early indicator of in- - fection. Surgery 1991; 110: 398 - 404.
 100. Tsai, H. M.; Sussman, I.I.; Nagel, R. L. and Kaul, D. K.: - Desmopressin Induces Adhesion of Normal Human Erythrocytes - to the Endothelial Surface of a Perfused Microvascular pre- - paration. Blood 1990; 75: 261 - 265.
 101. Schumacker, P. T. and Cain, S. M.: The concept of a critical oxygen delivery. Inten Care Med 1987; 13: 223 - 229.
 102. Shoemaker, W. C., MD; Appel, P. L., MPA and Kram, H. B., MD: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal - postoperative organ failure. Crit Care Med 1988; 16: 1117 -- 1120.
 103. Kruse, J. A., MD and Carlson, R. W., MD, PhD: Use of vasoac- - tive drugs to support oxygen transport in sepsis. Crit Care- Med 1991; 19: 144 - 145.
 104. Knaus, W. A., MD; Draper, E. A., RN, MS; Wagner, D. P., PhD- and Zimmerman, J. E.: Prognosis in Acute Organ-System Failu- - re. Ann Surg 1983; 202: 685 - 693.
 105. Baue, A.E.: Multiple, progressive or sequential system fai- - lure. Arch Surg 1975; 110: 779 - 781.
 106. Thijs, L. G.; Schneider, A. J. and Groeneveld, A. B. J.: The haemodynamics of septic shock. Inten Care Med 1990; 16 - - (Suppl 3): S182 - S186.
 107. Meadows, D., MD; Edwards, J. D., MD; Wilkins, R. G., MD and Nightingale, P., MD: Reversal of intractable septic shock - with norepinephrine therapy. Crit Care Med 1988; 16: 663- 666.
 108. Edwards, J. D., MD: Oxygen transport in cardiogenic and sep- - tic shock. Crit Care Med 1991; 19: 658 - 663.

109. Desjars, P., MD; Pinaud, M., MD; Potel, G., MD; Tasseau, F., MD and Touze, M. D., MD: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit Care Med 1987; 15: 134-137.
110. Mackenzie, S. J.; Kapadia, F.; Nimmo, G. R.; Armstrong, I. R. and Grant, I. S.: Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. Inten Care -- Med 1991; 17: 36 - 39.
111. Abraham, E., MD; Shoemaker, W. C., MD; Bland, R. D., MD and Cobo, J. C., MD: Sequential cardiorespiratory patterns in -- septic shock. Crit Care Med 1983; 11: 799 - 803.
112. Shoemaker, W. C., MD; Appel, P. L., MPA and Kram, H. B., MD: Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion - and titrate therapy: Dobutamine and dopamine effects. Crit - Care Med 1991; 19: 672 - 688.
113. Dellinger, E. P., MD; Wertz, M. J., MN; Makins, J. L., MD; - Solomkin, J. S., MD; Allo, M. D., MD; Howard, R. J., MD and Simmons, R. L., MD: Surgical Infection Stratification System for Intra-abdominal Infection. Arch Surg 1985; 120: 21 - 29.
114. Duff, J. H., MD and Moffat, J., MD: Abdominal sepsis managed by leaving abdomen open. Surgery 1981; 90: 776 - 778.
115. Ivatury, R. R., MD; Nallathambi, M., MD; Rao, P. M., MD; - Rohman, M., MD and Stahl, W. M., MD: Open management of the septic abdomen: Therapeutic and prognostic considerations -- based on APACHE II. Crit Care Med 1989; 17: 511 - 517.
116. Ward, A. and; Clissold, S.P.: Pentoxifylline A review of -- its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs 34:50, 1987.
117. Haas, F., Phd; Bevelacqua, F., MD; Levin, N., MD; Salazar - Schichi, J., MD; Reggiani, J.L., MD; Axen, K., Phd and; Pineda, H., MD: Pentoxifylline improves pulmonary gas exchange. Chest - 1990; 97:621 - 627.
118. Schmalzer, E. A. and Chien, S.: Filterability of Subpopulations of Leukocytes: Effect of Pentoxifylline. Blood 1984; - 64: 542 - 546.
119. Sullivan, G. W.; Carper, H. T.; Novick, W. J. and; Mandell, G. L.: Inhibition of the inflammatory action of interleukin 1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. Infect Immun 1988; 56: 1722 - 1729.
120. Lilly, C. M.; Sandhu, J. S.; Ishizaka, A.; Harada, H.; Yonemaru, M.; Larrick, J.W.; Shi, T.; O'Hanley, P. T. and; - Raffin, T. A.: Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor

- induced lung injury. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1361-1368.
121. Lee Hand, W.; Butera, M. L.; King-Thompson, N. L. and; Hand, D. L.: Pentoxifylline modulation of plasma membrane functions in human polymorphonuclear leukocytes. Infect. Immun - 57:3520 - 3526, 1989.
 122. Doherty, G. M., MD; Jensen, C., MD; Alexander, R., MD; Buresh, C. M., BA and Norton, J. A., MD: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. Surgery 1991; 110: 192 - 198.
 123. Di Perri, T., MD; Carandente, O., MD; Vittoria, A., MD; Guerrini, M., MD and; Messa G.L., MD: Studies of the Clinical Pharmacology and Therapeutic Efficacy of Pentoxifylline in Peripheral Obstructive Arterial Disease. Angiology 1984; July 427-442.
 124. Ambrous, J. L., MD, PhD; Ambrous, C. M., MD, PhD; Taheri, S. A., MD; Gastpar, H., MD; Reddington, M. M., BS; Taheri, P. - Kahn, E. A.; Schattman, G. L.; Dean, L. S. and Moore, R. H., MS: Red Cell Flexibility and Platelet Aggregation in Patients with Chronic Obstructive Vascular Disease (COAD) and - Study of Therapeutic Approaches. Angiology 1984, July 418 -- 426.
 125. Goodman Gilman, A.; Rall, T. W.; Nies, A. S. and Tylor, P.: The Pharmacological Basis of Therapeutic. 8a ed., Pergamon - Press Inc., USA, 1990.
 126. Messerli, F.H.: Cardiovascular drugs therapy. W.B. Saunders - Company, 1a ed. Philadelphia, USA, 1990.
 127. Ambrous, C.M., MD, PhD; Ambrous, J.L., MD, PhD; Gastpar, H., MD; et al: The role of fibrinolysis in the therapy of peripheral vascular disease. Angiology 1984, July 436-441.
 128. Weithmann, K.: Reduced platelet aggregation by pentoxifylline stimulated prostacyclin release. J Vasc Dis 1981; 10:249.
 129. Bessler, H.; Gilgal, R.; Djaldetti, M. et al: Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity, c-amp levels and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. J Leukocyte Biol 1986; 40:747.
 130. Chialkiadakis, G. E., MD; Kostakis, A., MD; Karayannacos, P. E., MD; Chalkiadakis, L. E., MSc; Sgouromali, S., MD; Giamairellou, H., MD and; Skalkeas, G. D., MD: Pentoxifylline in - the treatment of experimental peritonitis in rats. Arch Surg 120: 1141 - 1144, 1985.

131. Schade, U.F. and Schönharting, M.: Effects of pentoxifylline on the endotoxin induced shock reaction. Clinical Hemorheology 1986; 16: 462.
132. Zabel, P.; Wolter, D. T.; Schönharting, M. M. and Schade, U. F.: OXPENTIFYLLINE IN ENDOTOXAEMIA. Lancet 1989; ii: 1474 - 1477.
133. Tighe, D.; Moss, R.; Hynd, J.; Boghossian, S., MB, PhD; - - Al-saady, N., MB, PhD; Heath, M.F., MA, PhD and; Bennett, - E.D., Mb, FRCP: Pretreatment with pentoxifylline improves - - the hemodynamic and histologic changes and decreases neu- - trophil adhesiveness in pig fecal peritonitis model. Crit Care Med 190;18:184.
134. Aviado, D.M., MD and; Dettelbach, H.R., PhD: Pharmacology of Pentoxifylline a hemorheologic agent for the treatment of - - intermittent claudication. Angiology 1984; july:407-417.
135. Murray, J. F.; Matthay, M. A.; Luce, J. M. and Flick, M. R.: An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress - - Syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 720-723.
136. Knaus, W. A., MD; Draper, E. A., MS; Wagner, D. P., PhD and Zimmerman, J. E., MD: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818 -829.
137. Rames, A.,MD; Poirier, J.M.,PhD; Lecoz, F.,PharmaD; Midavaine, M.,Md; Lecocq, B.,MD; Grange,J.D.,MD; Poupon, R.,MD; Cheymol,G.,MD and; Jaillon, P.,MD: Pharmacokinetics of in- - travenous and oral pentoxifylline in healthy volunteers and in cirrhotic patients. Clin Pharmacol Ther 1990;47:354-359.
138. Soliman, M. H., MD; O'neal, K., MD and Waxman, K., MD: Pen- - toxifylline improves tissue oxygenation following anesthesia and operation. Crit Care Med 1987; 15:93 - 94.
139. Watanakunakorn, C. and Jura, J.: Klebsiella bacteremia: A - - review of 196 episodes during a decade (1980 -1989). Scand J Infect Dis 1991; 23: 399 - 405.
140. Bohnen, J.,MD; Boulanger, M.,RN; Meakins, J. L., MD and Mc--Lean, A.P.H.,MD: Prognosis in Generalized Peritonitis. Arch-Surg 1983; 118: 285 - 290.
141. Hinsdale, J.G., MD and Jaffe, B. M.,MD: Re-operation for In- - tra-abdominal Sepsis. Ann Surg 1984; 199: 31 - 36.
142. Mosdell, D.M.,MD; Morris, D.M.,MD; Voltura, A.,MD; Ptcher, - D.E.,MD; Twiest, M.W.,MD; Milne, R.L.,MD; Miscall, B.O.,MD - Fry, D.E.,MD: Antibiotic Treatment for Surgical Peritonitis. Ann Surg 1991;214: 543 - 549.

143. Edwards, M.J., MD; Abney, D.L. and Miller, F.N., PhD: Pentoxifylline inhibits interleukin-2-induced leukocyte-endothelial adherence and reduces systemic toxicity. Surgery 1991; 110:- 199 - 204.
144. Coccia, M. T., MD; Waxman, K., MD; Soliman, H., MD; Tominaga, G., MD and; Pinderski, L.: Pentoxifylline improves survival following hemorrhagic shock. Crit Care Med 1989; 17:36.
145. Flynn, W.J., MD; Cryer, H.G., MD, PhD and Garrison, R.N., MD: -- Pentoxifylline restores intestinal microvascular blood flow during resuscitated hemorrhagic shock. Surgery 1991; 110: -- 350 - 356.
146. Streineter, R.M.; Remick, D.G.; Ward, P.A.: Cellular and molecular regulation of tumor necrosis alfa production by pentoxifylline. Biochem Biophys Res Commun 1988; 155: 1230.
147. Ohdama, S.; Takano, S.; Miyake, S.; Tachibana, S.; Yahagi, - E. and Aoki, N.: Pentoxifylline prevents tnF induced sup- - pression of endothelial cell surface thrombomodulin. Am Rev- Respir Dis 1991; 141 (Supl): A543.
148. Fazely, F.; Dezube, B.J.; Allen-Ryan, J.; Pardee, A.B. and - Ruprecht, R.M.: Pentoxifylline (trental) Decreases the Re- - plication of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Hu- - man Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Cultured T - - Cell. Blood 1991; 77: 1653 - 1656.

99

C A P I T U L O N U E V E

ANEXO 1.-

APACHE II.- Un sistema de clasificación en la severidad de la enfermedad.

- A. Variables fisiológicas (Acute Physiology State) (ver cuadro - en siguiente página).
- B. Edad
- | | | |
|-------------------------|-------|----------|
| Menor o igual a 44 años | | 0 puntos |
| entre 45 y 54 años | | 2 puntos |
| entre 55 y 64 años | | 3 puntos |
| entre 65 y 74 años | | 5 puntos |
| mayor o igual a 75 años | | 6 puntos |
- C. Puntaje por enfermedad subyacente (Chronic Health points).
Si el paciente tiene historia de insuficiencia órgano-sistémica severa o está inmunocomprometido asignar puntaje de la siguiente forma:
- 1) Para pacientes no quirúrgicos o aquellos que se intervienen - drán de emergencia -----> 5 puntos
 - 2) Para pacientes quirúrgicos en forma electiva -----> 2 puntos

Definición de insuficiencia órgano-sistémica y estado de inmunocompromiso (Debe haber sido evidente antes de éste ingreso hospitalario):

1. Hígado.- Biopsia hepática con reporte de cirrosis e hipertensión porta documentada, episodios de sangrado gastrointestinal alto anteriores (atribuidos a HP) o primer episodio de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma
2. Cardiovascular.- Insuf. cardiaca clase IV NYHA
3. Respiratoria.- Neumopatía restrictiva ú obstructiva crónica y enfermedad vascular que resulte en extrema - - restricción física; hipoxia crónica documentada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (mayor a 40 mmHg) o dependencia al ventilador.
4. Inmunocompromiso.- Los pacientes que han recibido terapia que suprime la resistencia a infecciones, ejem. quimioterapia, radiación, terapia prolongada o con altas dosis reciente de esteroides o que cursan con una enfermedad suficientemente avanzada para tener el mismo efecto ejemplo, leucemia, linfoma, AIDS, etc.

Puntaje de APACHE II = A + B + C

VARIABLES FISIOLÓGICAS	RANGO ANORMAL ALTO				RANGO ANORMAL BAJO				
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	- 1	- 2	- 3	- 4
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Temperatura	≥41 °	39 - 40.9°		38.5-38.9	36 - 38.4	34 - 35.9	32 - 33.9	30 - 31.9	≤ 29.9
Cuenta blanca total (X 10 ³)	≥40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		< 1
Oxigenación: A-a _{O2} - Pa _{O2} a. FI _{O2} ≥ 0.5 en A - a _{O2}	≥500	350 - 499	200-349		<200				
b. FI _{O2} < 0.5 en Pa _{O2}					>70	61 - 70		55 - 60	<55
Presión arterial media	≥160	130 - 159	110-129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Frecuencia respiratoria s/ventilador-ventilador	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
sodio en suero	≥180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤110
Potasio en suero	≥7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		< 2.5
Creatinina sérica (mg/dL)	≥3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6 - 1.4		< 0.6		
Hematocrito (%)	≥60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		< 20
pH arterial	≥7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15 - 7.24	< 7.16
Bicarbonato en suero (emplear en caso de no tener gasometría)	≥52	41 - 51.9		32 - 40.9	22 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	< 15

A N E X O 2

ESCALA DE MURRAY (Daño pulmonar agudo).-

Componentes y valores individuales de la escala de daño pulmonar

C O M P O N E N T E V A L O R

1. Escala de la radiografía de tórax

a) Sin consolidación alveolar		0
b) Consolidación alveolar confinada a - un cuadrante		1
c) Consolidación alveolar confinada a - dos cuadrantes		2
d) Consolidación alveolar confinada a - tres cuadrantes		3
e) Consolidación alveolar todos los - - cuatro cuadrantes		4

2. Escala de hipoxemia

a) PaO ₂ /FIO ₂	> 300	0
b) PaO ₂ /FIO ₂	225 - 299	1
c) PaO ₂ /FIO ₂	175 - 224	2
d) PaO ₂ /FIO ₂	100 - 174	3
e) PaO ₂ /FIO ₂	< 100	4

3. Escala de P.E.E.P. (cuando tiene apoyo ventilatorio)

a) PEEP	< 5	cm H ₂ O	0
b) PEEP	6 - 8	cm H ₂ O	1
c) PEEP	9 - 11	cm H ₂ O	2
d) PEEP	12 - 14	cm H ₂ O	3
e) PEEP	> 15	cm H ₂ O	4

4. Escala de distensibilidades del aparato respiratorio

a) Distensibilidad	> 80 ml/cm H ₂ O	0
b) Distensibilidad	60 - 79 ml/cm H ₂ O	1
c) Distensibilidad	40 - 59 ml/cm H ₂ O	2
d) Distensibilidad	20 - 39 ml/cm H ₂ O	3
e) Distensibilidad	< 19 ml/cm H ₂ O	4

El valor final es obtenido al dividir la suma de los puntos obtenidos entre el número de componentes utilizado:

	Escala
Sin daño pulmonar	0 puntos
Daño pulmonar leve - moderado	0.1 - 2.5
Daño pulmonar severo	> 2.5 puntos

A N E X O 3

PARAMETROS HEMODINAMICOS (fórmulas)

- 1) Contenido arterial de oxígeno (CaO
- ₂
-)

$$(1.34 \times \text{gr de Hb} \times \% \text{ de saturación de Hb}) + (\text{PaO}_2 \times .0031)$$

- 2) Contenido venoso de oxígeno (CvO
- ₂
-):

$$(1.34 \times \text{gr de Hb} \times \% \text{ de saturación de Hb}) + (\text{PvO}_2 \times .0031)$$

- 3) Diferencia arterio-venosa de oxígeno (Da-vO
- ₂
-):

$$\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$$

- 4) Presión inspirada de oxígeno (PIO
- ₂
-):

$$\text{PB} \times \text{FIO}_2$$

PB= presión barométrica

- 5) Presión alveolar de oxígeno (PAO
- ₂
-):

$$\text{PIO}_2 - \text{PaCO}_2$$

PaCO₂= presión arterial de CO₂

- 6) Contenido capilar de oxígeno (CcO
- ₂
-):

$$(\text{gr de Hb} \times 1.34) + (\text{PAO}_2 \times .0031)$$

- 7) Cortos circuitos arterio-venoso (Shunt)[Q
- _s
- /Q
- _t
-]:

$$\frac{\text{CcO}_2 - \text{CaO}_2}{\text{CcO}_2 - \text{CvO}_2} \times 10$$

- 8) Gasto Cardiaco (G.C.):

Obtenido directamente por termodilución

- 9) Índice cardiaco (IC):

$$\text{G.C.} / \text{S.C.}$$

- 10) Superficie corporal (S.C.):

$$\frac{\text{Kilogramos de peso} \times 4 - 9}{\text{Kilogramos de peso} + 90}$$

- 11) Aporte de oxígeno (DO
- ₂
-):

$$G.C. \times CaO_2 \times 10$$

- 12) Consumo de oxígeno (VO
- ₂
-):

$$G.C. \times Da-vO_2 \times 10$$

- 13) Extracción de oxígeno (EO
- ₂
-):

$$\frac{Da-vO_2}{CaO_2} \times 100$$

- 14) Resistencia vascular sistémica (RVS):

$$\frac{80 \times (PAM - PVC)}{G.C.}$$

PVC= presión venosa central

- 15) Presión arterial media (PAM):

$$\frac{2(\text{presión diastólica}) + \text{Presión sistólica}}{3}$$

- 16) Resistencia vascular pulmonar (RVP):

$$\frac{(PMP - PCP) \times 80}{G.C.}$$

PMP= presión pulmonar media (directamente con el catéter de Swan-Ganz)

PCP= presión en cuffa pulmonar (directamente del catéter de Swan Ganz)

- 17) Índice de Kirby:

$$PaO_2 / FIO_2$$

- 18) Distensibilidad estática:

$$\frac{\text{Volumen corriente}}{\text{Presión media} - P.E.E.P.}$$

19) Distensibilidad dinámica:

Volumen corriente

Presión pico - P.E.E.P.

A N E X O 4

CLASIFICACION DEL CHOQUE SEGUN SIEGEL

Estadio A.- Representa una respuesta compensatoria al estrés, - hay un incremento estadísticamente significativo, en el índice cardiaco, en la frecuencia cardiaca y un decremento en el tiempo de eyección. No hay cambios en ninguno de los parámetros de de extracción de oxígeno ni en el metabolismo periférico. En resumen, representa una respuesta normal al estrés, en la cual, -- la diferencia arterio-venosa de oxígeno permanece normal, mientras que, el flujo incrementa.

Estadio B.- Patrón fisiopatológico que representa un daño importante en fases de deterioro de procesos sépticos o en pacientes con descompensación hepatocelular. Hay una caída del patrón cardiovascular hiperdinámico para apoyar las necesidades periféricas adecuadamente, a pesar, de un incremento del índice cardiaco, el cual característicamente ocurre debido a una marcada reducción en las resistencias vasculares periféricas y del tono vascular; la diferencia arterio-venosa se acorta, cae el consumo de oxígeno indebidamente, surgiendo una acidosis metabólica con un decremento del pH venoso.

Estadio C.- Ocurre cuando una descompensación respiratoria es sobrepuesta a los estadios A o B del proceso séptico. Hay una caída en la presión arterial media con un choque séptico profundo, a pesar de un incremento del índice cardiaco y una, adicional caída del tono vascular. Se combina la acidosis metabólica con

acidosis respiratoria y el correspondiente deterioro en el intercambio de oxígeno.

Estadio D.- Representa un patrón de falla miocárdica primaria mas que una falla periférica primaria. Hay un fracaso de la contractilidad cardiaca y de la fracción de eyección, y el subsecuente decremento del índice cardiaco. Frecuentemente debido a insuficiencia cardiaca izquierda hay aumento del volumen de reserva pulmonar traduciendo en congestión pulmonar; hay un marcado ensanchamiento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno, generalmente proporcional a la caída en el gasto cardiaco, reflejando la severidad del decremento en la perfusión. Hipotensión y acidosis pueden ocurrir, pero no son características propias de éste patrón de respuesta hemodinámica.

A N E X O 5

DEFINICION DE FALLA ORGANICA MULTIPLE

Si el paciente tiene uno o más de los siguientes parámetros durante un periodo de 24 horas (a menos que se especifique otro valor), la falla órgano-sistémica existe ese día.

FALLA CARDIOVASCULAR (Presencia de uno o mas de los siguientes).-

Frecuencia cardiaca menor o igual a 54 por minuto.

Presión arterial media menor o igual a 49 mm de Hg (presión sistólica menor de 60 mm de Hg).

Presencia de taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular.

pH en suero menor o igual a 7.24 con una PaCO₂ menor o igual a 49 mm de Hg.

FALLA RESPIRATORIA (Presencia de uno o mas de los siguientes).-

Frecuencia respiratoria menor o igual a 5 o mayor o igual a 49.

PaCO₂ mayor o igual a 50 mm de Hg.

Gradiente alvéolo-arterial (AaDO₂) mayor o igual a 350 mm de Hg.

AaDO₂ = 713 FIO₂ - PaCO₂ - PaO₂.

Dependencia del ventilador o CPAP en el segundo día de la falla órgano-sistémica (por ejemplo, no aplicable a las 24 horas iniciales de la falla órgano-sistémica).

FALLA RENAL (Presencia de uno o mas de los siguientes).-

Gasto urinario menor o igual a 479 ml/24 h o menor o igual a 159 ml en ocho horas.

Nitrógeno ureico en suero mayor o igual a 100 mg/100 ml (mayor de 36 micromols/litro).

Creatinina en suero mayor o igual a 3.5 mg/100 ml (mayor de 310 - micromols/litro).

FALLA HEMATOLOGICA (Presencia de uno o mas de los siguientes).-

Cuenta leucocitaria (WBC) menor o igual a 1000 por mm cúbico.

Plaquetas menor o igual a 20000 por mm cúbico.

Hematócrito menor o igual a 20 % .

FALLA NEUROLOGICA.-

Escala de Glasgow menor o igual a 6 (en ausencia de sedación).

La escala de Glasgow es la suma de la respuesta a la apertura --- ocular, la respuesta verbal y la mejor respuesta motora. Consiste en los siguientes puntos:

Apertura ocular:	Espontánea	4
	A la orden verbal	3
	Al dolor	2
	Sin respuesta	1
Respuesta verbal:	Orientado y conversa	5
	Desorientado y conversa	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Sin respuesta	1
Respuesta motora:	Obedece comandos verbales	6
	Respuesta a estímulo doloroso (localiza)	5
	Flexiona (Sin localizar estímulo doloroso)	4
	Rigidez de decorticación	3
	Rigidez de descerebración	2
	Sin respuesta	1

FALLA HEPATICA.-

Bilirrubinas mayores de 6 mg/100 ml

Tiempo de protrombina mayor de 4 segundos sobre el control en -- ausencia de coagulopatía sistémica.

FALLA DIGESTIVA.-

Presencia de sangrado de tubo digestivo alto debidos a
ulceraciones por estrés.

A N E X O 6

APARATOS UTILIZADOS PARA LA DETERMINACION DE ESTUDIOS DE
 LABORATORIO Y PARA LA DETERMINACION DE GASTO CARDIACO:

- | | |
|--|---------------------|
| 1. Analizador hematológico | Fórmula roja |
| Technicon | Cuenta leucocitaria |
| H301 | |
| 2. Analizador bioquímico | Glucosa |
| Technicon | Urea |
| R.A.1000 | Creatinina |
| | P.F.H.1 completas |
| | Calcio |
| | Magnesio |
| | Fósforo |
| 3. Analizador electrolítico | Sodio |
| Technicon | Potasio |
| C-800 | Cloro |
| 4. Analizador de gases sanguíneos y pH | |
| IL (Instrumentation Laboratory) | Gasometría arterial |
| Mod 1312 | y venosa |
| 5. Computadoras de gasto cardiaco | |
| a) Termodilution Honeywell | Mod TCCD-08/M2112 |
| b) Elecath | Mod COC-500 |