

IV. Actualidades en el tratamiento del choque séptico por sepsis grave

Alfredo Sierra-Unzueta*

Unidad de Medicina Crítica, Hospital Español, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de mayo de 2007

Aceptado: 27 de julio de 2007

RESUMEN

En 1987, los doctores Moncada e Ignarro presentan al óxido nítrico y lo señalan como uno de los factores que causan la hipotensión y las alteraciones en la distribución de la perfusión durante el estado de choque. El óxido nítrico es capaz de generar vasodilatación sistémica, hiporreactividad vascular a agentes vasopresores, disminución de la extracción tisular del oxígeno, disminución de la contractilidad muscular, aumento de la permeabilidad epitelial y vascular, y disfunción secuencial de órganos vitales. Por tanto, es en gran medida responsable de la falla vascular refractaria del choque y del desarrollo de falla orgánica múltiple. Debido a esto, se ha considerado que la inhibición selectiva de la sintetasa del óxido nítrico (iNOS) podría producir algún beneficio durante el choque séptico. Sin embargo, los estudios clínicos no han podido demostrar esta hipótesis. Uno de los aspectos que han tenido mayor grado de dificultad durante la reanimación del choque es asegurar un volumen circulante efectivo óptimo. Para indicar cuál puede ser la mejor variable que asegure el valor óptimo de volumen se presenta un estudio publicado por Michar y colaboradores en el año 2000. También se reseña un estudio efectuado por Rivers y colaboradores, sobre el abordaje temprano y agresivo de pacientes con choque séptico y sepsis severa.

Palabras clave:

Choque séptico, óxido nítrico

SUMMARY

In 1987 Moncada and Ignarro introduced nitric oxide (NO) and described it as one of the factors causing hypotension and disruptions in perfusion distribution observed during shock. NO is able to produce systemic vasodilation, vascular hyporesponsiveness to vasopressor agents, reduced oxygen extraction from tissues, decreased muscle contractility, increased epithelial and vascular permeability, and sequential dysfunction of vital organs. Therefore, is to a great extent responsible for the refractory vascular failure observed in septic shock and the progression to multiple organ failure. As a result of the above, a hypothesis stating that the selective inhibition of nitric oxide synthases (iNOS) could be beneficial during septic shock was proposed. However, to date no clinical trial has proven this hypothesis. One of the most difficult aspects during resuscitation after shock is to assure an optimum effective tidal volume. A study published by Michar, Y. et al. in 2000 tried to determine the optimal variable to assure target tidal volume. Finally, a study by Rivers et al. on an early aggressive approach to patients with septic shock and severe sepsis was reported.

Key words:

Septic shock, nitric oxide

En el año 2004, en Estados Unidos se informaron 751 mil casos de sepsis grave; de ellos, 58% desarrolló choque séptico, lo que corresponde a 435 mil.

De 1968 a 2002, la mortalidad ha tendido a disminuir de 60% a 46%, sin embargo, a partir de entonces la mortalidad prácticamente no ha cambiado. En los últimos tres años han ocurrido algunos avances que han contribuido a disminuir la mortalidad.

¿De qué alteración fisiopatológica principal mueren los enfermos que desarrollan choque debido a sepsis?

Básicamente son cinco los problemas fundamentales: hipovolemia, depresión miocárdica, obstrucción circulatoria, inadecuada distribución de la perfusión y fenómenos de citotoxicidad o, mejor dicho, envenenamiento celular y orgánico.

En medicina intensiva, desde la década de los sesenta aprendimos que el choque por infecciones graves puede producir elevaciones del gasto cardiaco, en cuyo caso se le denomina hiperdinámico, o disminución de dicho gasto, es decir, hipodinamia circulatoria. Las razones que explican el desarrollo de una u otra anomalía del gasto son la depresión miocárdica, las alteraciones del volumen circulante efectivo y el grado de vasodilatación. Como mecanismos de muerte se han identificado falla orgánica múltiple (50%), falla vascular (40%) y falla cardiaca refractaria (10%).

Debido a que el choque en general se define como la alteración aguda de la oxigenación tisular, analizaremos brevemente el comportamiento de la disponibilidad y el consumo de oxígeno durante esta grave condición clínica. Al

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alfredo Sierra-Unzueta. Unidad de Medicina Crítica, Hospital Español, Av. Ejército Nacional 613, Col. Granada, México D.F., México. Tel.: +52 (55) 2589-0252. Correo electrónico: asierrauv@prodigy.net.mx

desarrollarse el estado de choque sucede deuda de oxígeno sistémico, orgánico y tisular en grados variables según sea el territorio principalmente afectado; cuando este problema se identifica con oportunidad y la reanimación es temprana, ocurre un pago de la deuda de oxígeno que permite su adecuada recuperación. Si se retrasa la recuperación de la fisiopatología y del transporte y pago de oxígeno, el enfermo puede evolucionar a falla secuencial de los órganos vitales; si el retraso todavía es mayor, los enfermos fallecen irremediablemente. La elevada mortalidad del choque séptico se relaciona íntimamente con la imposibilidad de recuperar el metabolismo de oxígeno lo antes posible.

El óxido nítrico

En la década de los sesentas, Furchgott y Zawadzki identifican un factor producido por el endotelio vascular, que produce relajación y vasodilatación: endothelium derived relaxing factor.¹ En 1987, los doctores Moncada e Ignarro presentan ya con más precisión la sustancia en cuestión, el óxido nítrico, y lo identifican como uno de los factores que causan la hipotensión y las alteraciones en la distribución de la perfusión durante el estado de choque.² A partir de entonces, se estudian los efectos de esta sustancia, de acción tan fugaz, cuando se produce en cantidades excesivas: es capaz de generar vasodilatación sistémica, hiporreactividad vascular a agentes vasopresores, disminución de la extracción tisular del oxígeno, disminución de la contractilidad muscular, aumento de permeabilidad epitelial y vascular, y disfunción secuencial de órganos vitales, todas presentes en el choque séptico. Esto no establece que el óxido nítrico sea el único responsable, puesto que se conocen otras razones capaces de producir los mismos efectos, sin embargo, es muy factible que este metabolito comparta gran responsabilidad en la génesis de dichas alteraciones. Por tanto, el óxido nítrico es en gran medida responsable de la falla vascular refractaria del choque y del desarrollo de falla orgánica múltiple. Debido a esto, se ha considerado que si se inhibe de manera selectiva la sintetasa del óxido nítrico (iNOS), se podría producir algún beneficio durante el choque séptico. Sin embargo, todos los estudios clínicos no han podido demostrar esta hipótesis.

El óxido nítrico en medicina intensiva ha demostrado cierta utilidad en otras alteraciones y no durante el choque. En 1988, Higenbottam demostró que el óxido nítrico inhalado mejora la hipertensión pulmonar primaria y produce vasodilatación selectiva.³ En 1993, Rossaint reportó que mejora la oxigenación de enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.⁴ En 1992, la revista Science nombró al óxido nítrico como "la molécula del año".⁵

Para demostrar objetivamente los efectos del óxido nítrico inhalado, se refiere un estudio realizado por un grupo español.⁶ En ese estudio se incluyeron 49 enfermos, 40 con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y 9 con lesión pulmonar aguda, edad 55 ± 16 años, con una calificación de APACHE II de 21 ± 8.9 , sometidos a ventilación mecánica con volúmenes corrientes de 564 ± 114 y una

presión espiratoria final de 9.7 ± 3 cm de agua; la mortalidad fue de 31/49 (63.2%). A todos se les administró ON inhalado 5 ppm durante un periodo de 30 minutos. Para valorar el efecto de esta acción se midieron gases en sangre arterial y venosa mixta, presión arterial sistémica y vascular pulmonar, y se calcularon las resistencias vasculares sistémica y pulmonar. Las variables que demostraron cambio estadísticamente significativo fueron la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, que mejoró de 102 ± 62 a 152 ± 80 ($p < 0.001$); la presión arterial pulmonar media, de 30 ± 8 a 27 ± 7 ($p < 0.01$); el índice de resistencia vascular sistémica, de 370 ± 210 a 298 ± 138 ($p < 0.04$); la saturación arterial de oxígeno aumentó de 93 ± 6 a 97 ± 4 ($p < 0.001$) y el cortocircuito venoarterial pulmonar bajó de 42 ± 12 a 33 ± 10 ($p < 0.001$). Estos cambios en la fisiología pulmonar son de gran beneficio, sin embargo, el efecto es transitorio: duran mientras se recibe el óxido nítrico inhalado y la mortalidad no ha sido diferente comparada con controles.

Metas en reanimación del choque séptico

Se han estudiado algunas variables clínicas para definir las como metas terapéuticas durante la reanimación clínica, entre ellas la presión arterial, el volumen intravascular y el gasto cardiaco, y algunos indicadores que indican la restauración fisiológica de la perfusión, como el estado ácido base, la saturación venosa de oxígeno central (SvO_2) y de CO_2 (SvCO_2). De los estudios revisados, se identificó que la presión arterial sistólica ideal a recuperar es >90 mm Hg y la presión arterial media sistémica > 60 a 65 mm Hg.

Uno de los aspectos que han tenido mayor grado de dificultad durante la reanimación del choque es asegurar un volumen circulante efectivo óptimo. Las variables clínicas habituales como la presión venosa central, la presión de oclusión de la arteria pulmonar, las mediciones de ecocardiografía a la cabecera del enfermo, han fallado como indicadores del valor óptimo de volumen. En el año 2000, Michar y colaboradores⁷ publicaron un estudio sobre la mejor variable que podía asegurar el valor óptimo de volumen; con base en la medición de la curva de la presión arterial en pacientes sometidos a ventilación mecánica, demostraron que el comportamiento de la curva, tanto sus características como las oscilaciones durante el ciclo respiratorio, permite una mejor apreciación del volumen circulante efectivo y, sobre todo, no llevar al enfermo a condiciones extremas que puedan precipitarlo en congestión y edema pulmonar.

Por su parte, Rivers y colaboradores⁸ analizan el abordaje temprano de pacientes con choque séptico y sepsis severa; demostraron que el logro de metas terapéuticas en el servicio de urgencias antes del ingreso a la unidad intensiva, durante una intervención agresiva de seis horas y guiada por la saturación de oxígeno medida en forma continua en la aurícula derecha, permitió disminuir la mortalidad hospitalaria de 46.5 a 30.5% ($p < 0.009$). Se trató de un estudio controlado, aleatorio, que enfatiza la necesidad del tratamiento intensivo, continuo, asiduo, basado en variables clínicas de cabecera, relacionadas con el metabolismo del oxígeno del paciente con choque séptico.

Referencias

1. **Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S.** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
2. **Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaunhuri G.** Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:9265-9269.
3. **Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Allwork J.** Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-1174.
4. **Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM.** Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
5. **Culotta E, Koshland DE.** NO news is good news. *Science* 1992;258:1862-1865.
6. **Betbesé AJ, Net A, Mancebo J, Vallverdú I.** Papel del óxido nítrico inhalado en la función cardiopulmonary. En: Net A, Vallverdú I, eds. *Función cardiovascular en el paciente grave*. Barcelona: Masson; 2005. pp. 73-91.
7. **LeDoux D, Astiz ME, Carpati ChM, et al.** Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-2732.
8. **Rivers E, Nguyen B, Havstaq S, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.