

Antitrombóticos en el choque séptico en obstetricia

DR. MANUEL DÍAZ DE LEÓN P. *
DRA. MA. DE LA LUZ ESPINOSA **
DR. MIGUEL MARTÍNEZ GUTIÉRREZ ***
DR. JOSÉ CONDE MERCADO ***

EL choque como consecuencia de hipovolemia por traumatismo, pérdida de sangre o fluidos, sepsis o incluso combinaciones de dichos factores, es una causa importante de muerte en todos los países. En los últimos años se han logrado reducir las tasas de mortalidad por choque, especialmente cuando es causado por traumatismos; no obstante, los éxitos obtenidos en la reanimación, han traído consigo problemas tales como infecciones, insuficiencia pulmonar o renal y otras alteraciones orgánicas agudas que también pueden determinar la muerte de los pacientes.

El choque es un padecimiento en el cual el suministro de sangre es insuficiente para proporcionar la nutrición normal requerida por la célula. Esto generalmente se debe a una disminución del débito cardiaco, por lo que el tratamiento del problema generalmente requiere del aumento de flujo sanguíneo a las células. Sin embargo en los pacientes con choque séptico existe un débito cardiaco aumentado, pero por varias

razones las células no pueden utilizar las sustancias nutritivas disponibles.

Precediendo a las alteraciones en la microcirculación, aparecen una serie de cambios hemodinámicos que se pueden iniciar con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como de la hormona antidiurética con el fin de mantener un volumen adecuado, estos mecanismos son amplificados por las catecolaminas que aumentan más la vasoconstricción, lo cual mantiene una perfusión adecuada en los órganos afectados durante el estado de choque.

Los cambios que ocurren en la microcirculación durante el desarrollo del choque séptico, están regulados por acción neurohormonal y causan disminución del flujo sanguíneo con retardo de la circulación y aglutinación de los eritrocitos y de las plaquetas; éstas últimas, al lesionarse, descargan a la circulación sustancias enzimáticas y vasoactivas que generalmente son dilatadoras y provocan escape de fluidos y pro-

Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General.

** Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 2.

*** Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General.

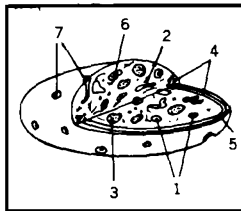
teínas a nivel del espacio intersticial pericapilar, lo que produce mayor concentración de los elementos figurados de la sangre, activación del sistema de coagulación y formación de trombos de plaquetas, eritrocitos y fibrina (figura 1); los cuales determinan aumento de las resistencias periféricas y sobrecarga cardíaca por incremento de la estasis capilar.

Al impedirse la trasmisión de la presión hidrostática, que movilizaría la sangre estancada, se produce el aumento de la presión intracapilar, ocasionando con ello mayor escape de líquidos al espacio intersticial; ésto se suma a la vasoconstricción venular que cierra la salida de la sangre de la microcirculación y la desvía hacia la circulación sistémica general a través de cortocircuitos arteriovenosos lo que determina la llegada rápida de un gran volumen de

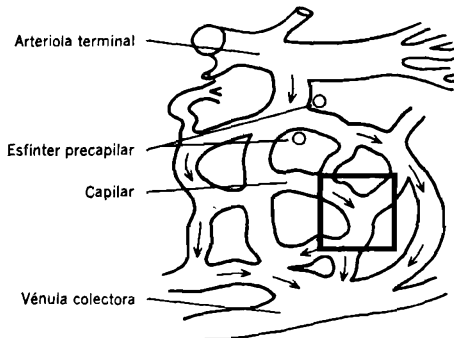
sangre a los pulmones, con la consecuente sobrecarga que inicia nuevamente el círculo vicioso.

Al alterarse el sistema de la macrocirculación, la hipoperfusión tisular resultante trae consigo alteraciones celulares en los procesos del metabolismo intermediario. Durante este estado, la célula se encuentra privada de sustratos tales como aminoácidos, glucosa, ácidos grasos, glicerol y oxígeno. La carencia de oxígeno bloquea los pasos energéticos y produce descenso en la producción de ATP, con la consecuente alteración en la permeabilidad de la membrana celular, que interfiere en el transporte activo de sustancias gluconeogénicas, por lo que sólo se puede mantener el ciclo anaeróbico. El piruvato, que no puede ser transformado a citrato u oxalacetato en el ciclo de Krebs, es convertido a lactato, por lo

- Gránulos densos .- 1
- Sistema tubular denso .- 2
- Lisosomas .- 3
- Microfilamentos .- 4
- Microtúbulos .- 5
- Mitocondrias .- 6
- Puerta del sistema canalicular .- 7



Esquema de la circulación capilar



- Enzimas:
- 1.- FOSFODIESTERASA
 - 2.- ACIDO FOSFATASA
 - 3.- Mg 2+ dependiente de ATPasa
 - 4.- Ca 2+ dependiente de ATPasa
 - 5.- Mg 2+ dependiente de (Na+K+) ATPasa
 - 6.- 5' NUCLEOTIDASA
 - 7.- ADENILICLASA
 - 8.- NUCLEOTIDOFOSFATASACINASA
 - 9.- COLINESTERASA
 - 10.- COLAGENO GLUCORILTRANSFERASA
 - 11.- COLAGENO GALACTOSILTRANSFERASA
 - 12.- AMPCICLICLO dependiente de PROTEINCINASA
- Nucleótido:
- 1.- ADENOSINDIFOSFATO
- Fosfolípido:
- 1.- Factor plaquetario III

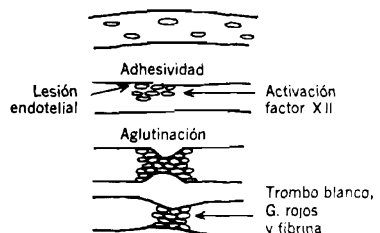


FIGURA 1

tanto, las concentraciones del lactato en la sangre constituyen un índice indirecto del metabolismo anaeróbico de los carbohidratos; además, la hipoxia causa necrosis celular con escape de sustancias citoplásmicas o de las estructuras intracelulares, como los lisosomas, que liberan hidrolasas, las cuales producen hidrólisis de los ésteres fosfóricos del ácido ribonucleico y de los componentes de la membrana microsomal y mitocondrial con disminución de la fosforilación oxidativa. Al parecer, el lisosoma libera también un factor depresor del miocardio, que interviene en la disminución del gasto cardíaco y en la génesis de la insuficiencia cardíaca irreversible que aparecen en el estado de choque (figura 2).

Los anteriores procesos se intensifican notablemente en la mujer embarazada, ya que en ella primeramente acontecen alteraciones hemodinámicas y hormonales sisté-

micas, dadas por el aumento del gasto cardíaco, del volumen sanguíneo circulante y de la masa eritrocítica, además de la disminución de las resistencias periféricas y del retorno venosos; asimismo, se produce activación importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, parcialmente compensada por la liberación de sustancias hormonales que causan natriuresis o vasodilatación, como la progesterona y las prostaglandinas. Además, se presentan cambios en la presión coloidosmótica por hipoproteïnemia verdadera, secundaria a desnutrición, albuminuria y hemodilución, lo cual aumenta el riesgo del edema intersticial.

Sumado a lo anterior, se presenta también un estado de hipercoagulabilidad fisiológica, dada por los niveles altos de estrógenos que aumentan los factores hepatodependientes de la coagulación.

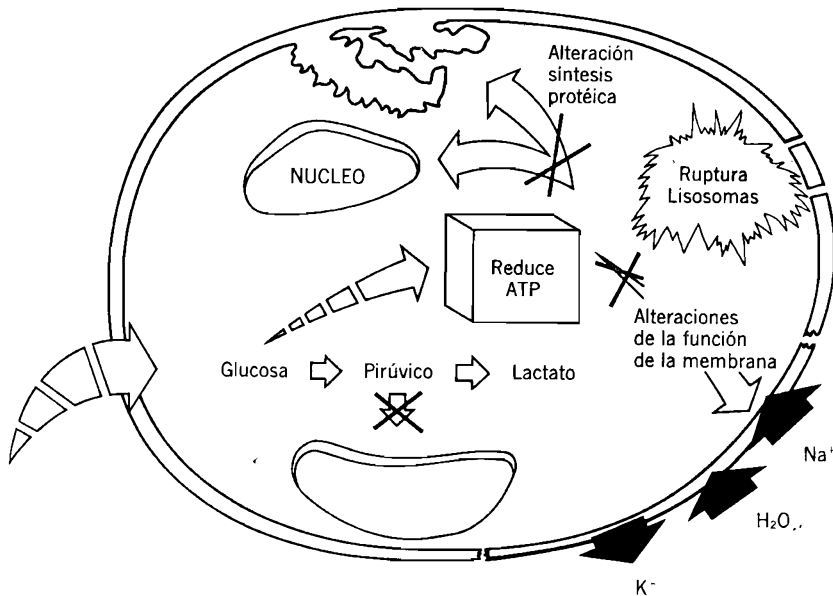


FIGURA 2

La mayoría de los estados sépticos en la mujer embarazada son causados por bacterias gramnegativas y sus endotoxinas que son aeróbicas y anaeróbicas; al producirse la muerte de las bacterias, la endotoxina es liberada y se hace activa después de combinarse con el complemento y anticuerpo. Este complejo endotoxínico, que se denomina anafilatoxina, activa entonces la liberación de agentes simpaticomiméticos potentes que producen intenso espasmo en la microcirculación visceral y pulmonar.

La hipotensión inicial en la sepsis por bacterias gramnegativas es debida probablemente a la endotoxina y puede ser solamente pasajera; pero por lo general, es seguida por hipotensión y choque de mayor duración y gravedad. Esta segunda fase de sepsis posiblemente depende de la interacción de las bacterias vivientes con el tejido dañado y la liberación de enzimas lisosómicas y polipéptidos tóxicos. La presencia de bacterias vivientes también está asociada con la formación de derivaciones.

El flujo sanguíneo a través de la circulación sistémica y pulmonar está aumentado debido a la formación de derivaciones; sin embargo, la incorporación de oxígeno a las células por lo general disminuye. La baja resistencia periférica y la alta afluencia de sangre, pueden ocultar el estancamiento y el flujo disminuido en la microcirculación visceral como resultado de la endotoxina. Al comienzo del choque séptico los pacientes tienen generalmente un débito cardiaco normal o alto y una resistencia periférica total baja. Las sustancias que producen este flujo sanguíneo elevado, no nutricional, no han sido aún identificadas, pero muchos investigadores creen que las kininas están comprometidas. Estas mismas sustancias pueden también producir derivaciones pul-

monares aun antes de que ocurra la invasión bacteriana del pulmón. En la mayor parte de los casos de "pulmón de choque", interviene una infección bacteriana por gramnegativos, ya sea inicialmente o como un factor de complicación por traumatismo o daño miocárdico. El resultado de este doble ataque de endotoxina y derivación, es una profunda hipoxemia que conduce a un daño celular extenso, el cual se presenta por lo general como insuficiencia renal y pulmonar.^{2,3,7,8,9,13-14}

Todo lo anterior determinó la búsqueda de una sustancia que se pudiera aplicar sin gran riesgo en la mujer embarazada, con el fin de producir vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, ya que las plaquetas juegan un papel preponderante en la hipoperfusión tisular a través de su actividad desencadenada por el daño endotelial causado por la presencia de endotoxinas; asimismo, la acción vasoconstrictora y el estado de hipercoagulabilidad, también influidos por las plaquetas, aumentan el daño en los órganos afectados.

Por otra parte, no se juzgó razonable la administración de expansores del plasma o ácido acetilsalicílico para corregir estos problemas, debido a que, en el caso de los primeros, se puede sobrecargar el volumen circulante determinando con ésto una falla miocárdica, sobre todo porque en estas pacientes los primeros órganos afectados son el pulmón y el riñón; en el caso del segundo medicamento, se puede incrementar o agravar la acidosis metabólica.

Tomando en cuenta los anteriores aspectos, se decidió agregar al tratamiento del choque séptico durante el embarazo, el dipiridamol, fármaco sintético derivado cíclico de las pirimido-pirimidinas, que por favo-

recer una actividad más prolongada de la adenosina endógena, suprime fuertemente la agregación de las plaquetas e inhibe su función al impedir la utilización de la glucosa, la reacción de liberación de diversas sustancias y la fosfodiesterasa del AMP cíclico,¹⁵ además, produce una serie de cambios en la hemodinámica sistémica tendientes a mejorar la irrigación en diferentes órganos, pero principalmente en el corazón, en los riñones, en los pulmones y en el cerebro, especialmente por la acción vasodilatadora que aumenta el aporte de oxígeno y causa mejoría del metabolismo de los carbohidratos en las células, así como resistencia a la hipoxia de los tejidos dañados y disminución de la agregación de las plaquetas, lo cual permite inhibir la producción de trombos cuando se estimulan los factores de la coagulación por daño endotelial como acontece en el choque séptico de la paciente obstétrica, hecho que ya habíamos podido corroborar al tratar con dipiridamol la insuficiencia respiratoria aguda (figura 3) y renal (figura 4) en pacientes sépticas, con franca mejoría de estas alteraciones, a las dosis de 40 a 60 mg. por vía endovenosa cada seis horas.^{1,4,5,6,8-12}

Durante un período de cinco años, ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 2 del Centro Médico Nacional, 463 pacientes con infección, de las cuales el 36.3 por ciento correspondió a aborto séptico; de estas pacientes, la mitad (50 por ciento) presentó choque y 39.2 por ciento cursó con coagulación intravascular. La mortalidad general de las pacientes que ingresaron por infección fue de 1.7 por ciento. Se presentó insuficiencia respiratoria aguda (pulmón de choque) en el 8.2 por ciento e insuficiencia renal aguda en el 7.2 por ciento

con una recuperación en estos dos grupos del 75 por ciento, lo cual indica los resultados benéficos "del empleo de dipiridamol agregado al tratamiento de fondo en estos problemas de insuficiencia respiratoria y renal, como: control de líquidos, administración de esteroides y antibióticos, así como aplicación de ventilación asistida y extirpación quirúrgica del órfano infectado (útero y anexos, generalmente).

COMENTARIO

La mujer embarazada sufre una serie de cambios neurohormonales que alteran su homeostasis, particularmente sus mecanismos hemostáticos, haciéndola más susceptible a que procesos infecciosos desencadenen más rápidamente alteraciones de la coagulación del sistema del complemento, de las kaliceínas y de la fibrinólisis. Con el dipiridamol hemos logrado interferir la secuencia de estos trastornos y, sumado al resto del tratamiento, mejorar las condiciones hemodinámicas, disminuyendo así importantemente la morbimortalidad del choque, el cual en su esencia no es más que la hipoperfusión tisular, que altera el metabolismo de la célula, en ocasiones en forma irreversible al lesionarse todos los órganos de la economía. Por lo demostrado en nuestra estadística consideramos de utilidad la terapéutica descrita en toda paciente embarazada que curse con infección, esté o no en choque, para evitar daños irreversibles, así como en el tratamiento parcial de la insuficiencia renal aguda y pulmonar.

RESUMEN

Se revisó la fisiopatología del estado de choque y de las alteraciones que a nivel de la microcirculación causan hipoxia tisular

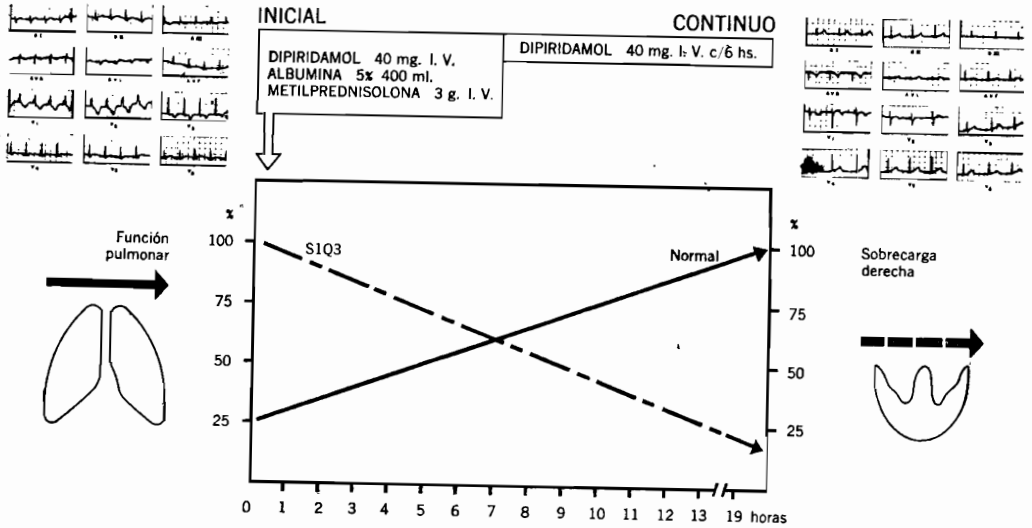


FIGURA 3

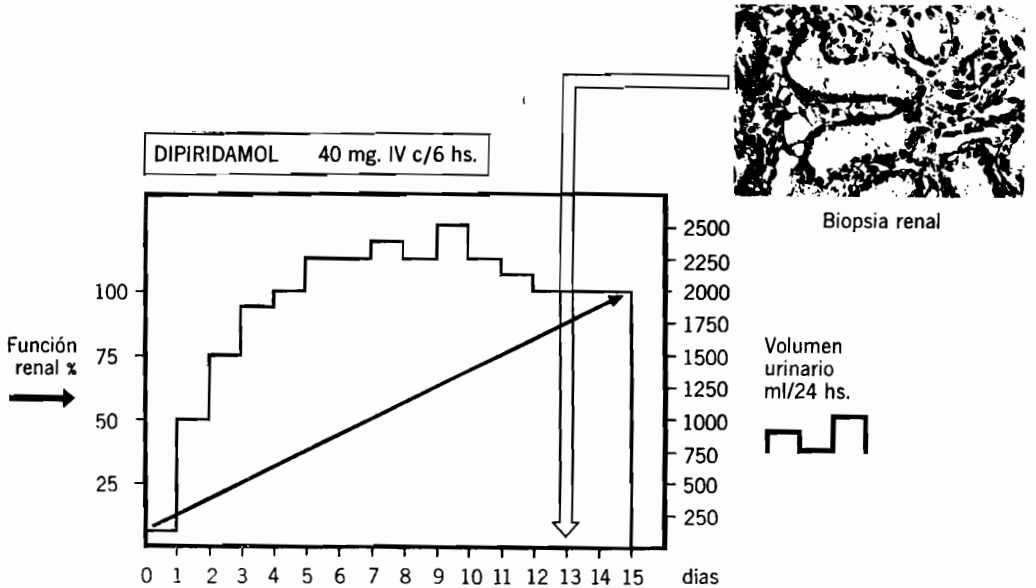


FIGURA 4

con lesión celular secundaria, en la que juegan un papel preponderante las plaquetas. Además, se analizó este síndrome agudo en la mujer embarazada en la que existe predisposición para presentar estas alteraciones por los cambios neurohormonales, hemodinámicos y reológicos que acompañan a la gestación.

En un grupo de pacientes atendidas en

un período de cinco años en la Unidad de Cuidados Intensivos, se efectuó un análisis de la terapéutica con dipiridamol que por sus acciones vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, disminuyó la morbimortalidad del choque séptico, lo que demuestra la influencia benéfica de esta sustancia aunada al tratamiento habitual de dicho síndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. ALSHABVHOUN, S.: *Experimental thrombogenesis a method of prophylaxis*. Am. J. Cardiol. 19:325, 1967.
2. ÁLVAREZ, C. R. y DÍAZ DE LEÓN, P. M.: *El riñón en los estados de choque obstétrico*. Rev. Mex. Anest. y Ter. Int. 5:521, 1975.
3. CALDERÓN, R. G.: *Metabolismo celular en el estado de choque*. Medicina, 2:1171, 1974.
4. CHÉVEZ, A. y RESTELLI, M.: *Efectos del dipiridamol sobre células miocárdicas sometidas a hipoxia*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 40:315, 1970.
5. DÍAZ DE LEÓN, P.M.; ESPINOSA, M.M.; LÓPEZ-LLERA, M. M. y RUBIO, L. G.: *Coagulación intravascular e insuficiencia renal aguda en el choque séptico. Tratamiento con antitrombóticos*. Rev. Mex. Anest. y Ter. Int. 6:583, 1975.
6. DÍAZ DE LEÓN, P. M.; KABLY, A. A.; ESPINOSA, M. y VÁZQUEZ, M. S.: *Evaluación del uso profiláctico del dipiridamol en obstetricia*. Ginec. Obstet. Mex. 42:309, 1977.
7. DÍAZ DE LEÓN, P. M.; LÓPEZ-LLERA, M.M.; ORTIZ DE GORTARI, R. y KABLY, A. A.: *Insuficiencia renal aguda en obstetricia*. Ginec. Obstet. Mex. 42:225, 1977.
8. DÍAZ DE LEÓN, P. M. y RONCES, V. R.: *Choque séptico en gineco-obstetricia. Manejo médico*. En: *Complicaciones Médicas del Embarazo*. Ed. Hospital ABC, Tomo, 1, México, pág. 1, 1976.
9. DÍAZ DE LEÓN, P. M.; TERÁN, E. H. y RAMÍREZ, O. J.: *Pulmón de choque en gineco-obstetricia*. Ginec. Obstet. Méx. 37:197, 1975.
10. DIDISHEIM, P.: *Inhibition of experimental arterial thrombosis by three vasoactive agents*. J. Lab. Clin. Med. 72:871, 1968.
11. DIPERRI, D.; AUTERI, A.: *Effect of some pyrimido-pyrimidinic compounds on the complement. In vitro and in vivo studies*. Congr. Hematol. Milano, Sept. 1971, Ed. Boehringer Ingelheim. pág. 81.
12. GERAUD, J.; RASCOL, A.; BIERME, R.; BONEU, B.; GUIRARD, B.; FESNET, P.; GERARD, G. y DAVID, J.: *Troubles de la fonction plaquetaire et accidents ischémiques cérébraux. Perspectives thérapeutiques*. Rev. Neurol. 126:31, 1972.
13. HERSHEY, S. G.: *Dynamics of peripheral vascular collapse in shock*. I.A.A. 2:185, 1964.
14. MORALES, L. C. y DÍAZ DE LEÓN, P. M.: *Choque séptico en gineco-obstetricia*. En: *Actualidades en Ginecología y Obstetricia*. Ed. Asoc. Mex. Ginec. Obstet., 1978, pág. 635.
15. UMETSIN, T. y KATO, T.: *Effect of 1-methyl-2-mercapto-5-(3-pyridyl) imidazole (KC-6141) on rabbit platelet aggregation in vitro and rat platelet retention*. Thrombos. Haemostas. 39:167, 1978.