



 [IMPRIMIR](#)



01 AGO 11 | Lecciones aprendidas, indicaciones a futuro

Tratamientos para el shock séptico en los últimos 40 años

La septicemia grave y el shock séptico son las principales causas de muerte en los servicios de cuidados intensivos.

Introducción

La incidencia de septicemia aumentó durante las tres últimas décadas. A pesar de mejoras significativas en la evolución de los pacientes, las tasas de mortalidad de la septicemia grave y el shock séptico siguen siendo altas, entre el 30% y más del 50% según los registros internacionales. Aunque hubo numerosos adelantos científicos sobre el tema, ha sido muy difícil trasladar estos adelantos a la práctica clínica.

Tratamiento habitual

Las bases del tratamiento de la septicemia y el shock séptico siguen siendo, desde la década de 1960, la rápida administración de antibióticos (ATB) empíricos contra las bacterias más probables, la reanimación con líquidos y vasopresores para mejorar la hipotensión y mantener la perfusión tisular y la eliminación o el drenaje inmediatos del foco de infección, si lo hubiera.

Tratamientos para la septicemia

El desarrollo de tratamientos auxiliares para la septicemia ha sido paralelo y a menudo ha reforzado las presunciones sobre la naturaleza de la septicemia. En las décadas de 1970 y 1980, se pensaba que la infección localizada no tratada producía la invasión del torrente circulatorio por bacterias, sus productos o ambos, (septicemia), que posteriormente inducían inflamación en todo el organismo. La atención se centró en neutralizar las endotoxinas de las bacterias gramnegativas y se probaron anticuerpos antiendotoxina en varios estudios. Sin embargo, nunca se pudieron reproducir los resultados positivos del primer ensayo con suero antiendotoxina y tampoco fueron beneficiosos dos anticuerpos monoclonales antiendotoxina (IgM). Asimismo, un agente neutralizador de endotoxinas más específico, la proteína recombinante antibacteriana que aumenta la permeabilidad, pareció prevenir la morbilidad cuando se la probó en niños con meningococemia fulminante, pero no mejoró la supervivencia. Estos resultados desalentadores disminuyeron el interés en las endotoxinas. Recientemente, se probaron tres nuevos antagonistas de las endotoxinas en ensayos clínicos, pero fracasaron y en algunos casos causaron efectos tóxicos graves.

Otro enfoque para la inmunoterapia de la septicemia es la inmunoglobulina policlonal intravenosa. Un metaanálisis de 20 estudios en adultos con septicemia halló que los efectos globales eran indeterminados debido a limitaciones metodológicas y grandes niveles de heterogeneidad en los estudios.

Tratamientos antiinflamatorios

Las primeras definiciones clínicas

Las definiciones, creadas en 1991, clasificaron los signos clínicos de infección según su gravedad: (1) los pacientes con fiebre, taquicardia, taquipnea y alteración de la cantidad de leucocitos, padecían el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); (2) si había indicios de infección, padecían septicemia; (3) si la infección se asociaba con disminución de la función orgánica (como oliguria, hipoxemia o delirio), se consideraba que sufrían septicemia grave; (4) aquéllos con hipotensión persistente sufrían shock séptico. Esta clasificación representaba un continuum de inflamación sistémica con riesgo creciente de muerte en cada etapa.

Tratamientos antiinflamatorios

Los tratamientos antiinflamatorios surgen de la idea de la inflamación como requisito para el shock y la insuficiencia orgánica. Las dosis altas de glucocorticoides se habían empleado durante unas tres décadas como antiinflamatorios en diversas enfermedades infecciosas. Un metaanálisis de 9 trabajos realizados entre 1963 y 1988 mostró que el tratamiento breve con dosis altas de corticoides en realidad disminuía la supervivencia. Tras el descubrimiento del factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina 1 (IL-1), se creyó que estos y otros mediadores proinflamatorios producían la exuberante respuesta inflamatoria que genera hipotensión y lesiones orgánicas. Se abandonó entonces el tratamiento con corticoides para investigar fármacos que inhibieran selectivamente estas moléculas proinflamatorias. Un análisis de metaregresión de 21 estudios sobre este tema mostró que estos fármacos (los antagonistas del FNT, la IL-1, el factor activador de plaquetas, la

bradicinina y la ciclooxigenasa) tenían efectos variables sobre la supervivencia. Se observó que en general mejoraron la supervivencia en los pacientes más graves y fueron a menudo perjudiciales para los pacientes menos enfermos. Estas observaciones sugieren que los antiinflamatorios quizás sean útiles sólo para los pacientes con respuesta inflamatoria muy intensa. Hacer esta diferenciación entre los pacientes sigue siendo un desafío.

A fines de la década de 1990, surgió el interés por las dosis fisiológicas o de estrés de corticoides para el shock séptico. Doce estudios pequeños efectuados después de 1997 hallaron que tratamientos largos con dosis bajas de corticoides se asociaron con mayor supervivencia. Además se halló que los corticoides en dosis bajas disminuían las necesidades de vasopresores y favorecían el restablecimiento del estado de shock. La limitación importante de los estudios más recientes con dosis bajas de corticoides en el shock séptico es que los efectos beneficiosos se encontraron en estudios pequeños. Además, el estudio más grande fue en una población de bajo riesgo. Los efectos favorables de los corticoides a dosis bajas no se han confirmado en un estudio grande, multicéntrico, de pacientes de alto riesgo.

Tratamiento anticoagulante

Un nuevo enfoque para el tratamiento de la septicemia se introdujo a finales de la década de 1990. Con el razonamiento de que la trombosis era un importante contribuyente al daño orgánico durante la septicemia grave, se estudiaron 3 proteínas recombinantes anticoagulantes. Cuando se estudió el inhibidor de la vía del factor tisular con 700 pacientes, tuvo resultados excelentes, pero su eficacia disminuyó durante la segunda fase del estudio y el resultado global fue negativo.

La eficacia aparente del drotrecogin alfa (activado) o de la proteína C activada recombinante humana también cambió a medida que se la estudiaba. Al término del estudio, la mortalidad a los 28 días fue menor en el grupo que recibió proteína C activada y ésta fue aprobada por la Food and Drug Administration de los EE. UU. para tratar la septicemia grave en los pacientes de más alto riesgo. Sin embargo, cuando más tarde se la estudió en una población de bajo riesgo, el estudio se interrumpió prematuramente por no ser útil. Un estudio pediátrico se interrumpió por la misma causa. Actualmente se está reevaluando la proteína C activada en dos nuevos estudios prospectivos.

Si bien hubo cierto entusiasmo por el empleo de la proteína C activada tras su aprobación por la FDA, los datos ulteriores sugieren que los riesgos del este fármaco pueden ser mayores que sus beneficios.

Volviendo a lo básico

En 2002 surgió en los EE. UU. la campaña Surviving Sepsis (Sobreviviendo a la septicemia) para concientizar sobre la temática a la población general y a los profesionales y para crear recomendaciones para el tratamiento de la septicemia.

La campaña Surviving Sepsis creó paquetes de medidas terapéuticas. En un análisis de 8 estudios de resultados basados sobre el empleo de las medidas de reanimación y tratamiento de los paquetes, éste se asoció con aumento de la supervivencia. Sin embargo, lo más importante en el empleo de estas medidas fue el comienzo más rápido de la antibioticoterapia y la administración de los ATB apropiados. En un análisis retrospectivo, por cada hora de demora en el comienzo de la antibioticoterapia la mortalidad aumentó un 8%.

Lecciones aprendidas, indicaciones a futuro

Se han efectuado muchos ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con septicemia y shock séptico. Se probaron antagonistas de las endotoxinas, inmunoglobulinas intravenosas, corticoides en dosis altas y bajas, un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico y anticoagulantes. Los resultados inicialmente positivos no se pudieron reproducir en estudios ulteriores. La reproducibilidad es vital para asegurar que estos fármacos son seguros y eficaces.

Los estudios de nuevos tratamientos pusieron a prueba los supuestos sobre la patogénesis de la septicemia grave. Asimismo, en cada ocasión se dio por sentado que la septicemia grave y el shock séptico tienen esencialmente los mismos mecanismos patógenos en pacientes con edad, raza, sexo, enfermedades previas, gravedad y etiologías infecciosas diferentes.

Aunque también se proporcionaron las medidas de apoyo habituales, hasta el 25% de los pacientes en algunos trabajos recibieron ATB inapropiados. Ningún estudio exigió la administración inmediata de ATB ni consideró el momento del inicio de la antibioticoterapia en el análisis de eficacia. La capacidad de la antibioticoterapia y del tratamiento de apoyo (ie, líquidos, vasopresores, respiración asistida y tratamiento de reemplazo renal) para revertir la disminución de la función orgánica que lleva a la muerte puede estar limitada por la carga de enfermedades asociadas y de insuficiencia inmunitaria. Se necesitan desesperadamente tratamientos nuevos y eficaces.

También hemos aprendido que los pacientes que sufren septicemia grave y shock séptico son muy heterogéneos, que para detectar beneficios o riesgos significativos se necesitan estudios clínicos muy grandes, que es poco probable que eliminar un solo mediador inflamatorio mejore el proceso séptico y que los resultados favorables se deben reproducir en más de un ensayo de fase 3. Quizás la lección más útil ha sido reconocer que los tratamientos inmunomoduladores se deben emplear para los pacientes más graves en quienes el beneficio de suprimir la inflamación local puede superar el riesgo de alterar las defensas del huésped.

Muchos médicos también han comenzado a cuestionar el dogma de que la septicemia y el shock séptico son causados por inflamación sistémica. El concepto del SRIS ha sido debilitado por numerosas observaciones de que las respuestas sistémicas tempranas a la infección en realidad previenen la inflamación en el torrente circulatorio y que los pacientes con septicemia grave en general tienen una profunda inmunodepresión.

Varios términos muy empleados pueden haber sido limitativos. Es importante hallar términos que eviten las dicotomías y las definiciones poco claras (proinflamatorio vs antiinflamatorio, local vs sistémico).

También es imperativo reconocer la complejidad, la no linealidad y la integración de las respuestas del organismo a la infección y a otros factores de estrés. Estos componentes de la respuesta del huésped a la infección, que se han empezado a estudiar recientemente, están proporcionando una visión más amplia de la interacción entre huésped y bacterias.

Aprendimos también que la mayoría de las muertes no se producen en la primera semana después del inicio de la septicemia grave o el shock, que es cuando se administraban los fármacos inmunomoduladores y anticoagulantes.

Las muertes continúan más allá del período de observación de 28 días que se emplea en los ensayos clínicos. Las muertes atribuibles a la septicemia se han observado hasta 5 años después, así como la pérdida significativa de capacidad cognitiva y la alteración funcional. Los fármacos que rescatan a los pacientes de la crisis aguda de la septicemia grave o el shock pueden tener escaso efecto sobre los acontecimientos que se producen semanas o meses más tarde.

Al centrarnos sobre los tratamientos para los pacientes más graves quizás pasamos por alto que más del 90% de los pacientes jóvenes previamente sanos sobreviven a la septicemia grave. Con los ATB apropiados y el tratamiento de apoyo, los mecanismos de recuperación del organismo funcionan bien.

Entender cómo el organismo joven, previamente sano responde a la infección podría revelar claves importantes de cómo se desarrollan las respuestas perjudiciales en pacientes mayores y en los que padecen importantes enfermedades asociadas.

Se sabe poco sobre cómo la septicemia grave altera los mecanismos de recuperación normales del organismo. Se ha hecho hincapié en la inmunodepresión, pero se desconoce cómo otros fenómenos contribuyen al retardo en la resolución de la hipofunción orgánica. Saber cómo se induce y se mantiene la inmunodepresión en pacientes con septicemia grave debería ser un objetivo importante para las investigaciones sobre la temática.

Por último, la administración rápida de los ATB apropiados evita muertes. Los planes para estudios a futuro de los tratamientos complementarios deberían incluir una variable ignorada hasta ahora- el tiempo entre el comienzo de los signos de infección o de septicemia grave y el inicio de la antibioticoterapia apropiada.

Se espera hallar nuevos biomarcadores para emplear los fármacos según las necesidades específicas de los pacientes. Se confía en que la antibioticoterapia rápida y apropiada y el tratamiento del foco continuarán siendo la base sobre la que se efectuarán las intervenciones complementarias.

♦ Resumen y comentario objetivo: **Dr. Ricardo Ferreira**

 [IMPRIMIR](#)



Todos los derechos reservados | Copyright 1997-2011