

Actualización en Síndrome Inflamatorio de Respuesta Sistémica (SIRS) ,Sepsis y Shock Séptico

Resumen:

En los últimos años los avances en la terapia de la sepsis y el shock séptico han sido importantes. El objetivo del siguiente trabajo es actualizar al veterinario clínico en los nuevos avances en el monitoreo y terapia del paciente en sepsis y shock séptico

Palabras claves: avances, sepsis, shock séptico.

Abstract:

In recent years advances in the therapy of sepsis and septic shock are important. The aim of the next job is to update the veterinary clinical news the advances in patient monitoring and therapy in sepsis and septic shock

Key words: advances, sepsis, septic shock.

Introducción

Sepsis, es la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) cuyo origen es un foco infeccioso, esta condición devastadora afecta a seres humanos y animales. En los últimos 50 años ha habido cambios en lo que respecta a la terapia, con aciertos y errores. Los modelos animales de sepsis muchas veces no reflejan con veracidad el estado de SIRS. Es indispensable que el médico veterinario adapte los criterios de sepsis a la especie tratada, ya que existen variaciones sustanciales.

El paciente en sepsis, shock séptico y fallo orgánico múltiple (FOM) ofrecen un desafío terapéutico muy grande. El conocimiento fisiopatológico de estas entidades, como así también la capacidad de monitoreo intensivo y el acceso a nuevas medidas terapéuticas son pilares para aspirar a un “rescate” del paciente.

La sepsis es la decimotercera causa de muerte en personas en los Estados Unidos de Norte América y da cuenta de un gasto de 5 a 10 billones de dólares anuales para es país. Por último es conveniente referir que sin infección no hay sepsis y por lo tanto tampoco shock séptico.

En algunos estudios la incidencia de mortandad en pacientes caninos sépticos oscila aproximadamente en un 55 %, lo que implica un elevado porcentaje, de esto se deduce que las medidas terapéuticas deben ser agresivas y expeditivas.

Definiciones

- SIRS: es la liberación masiva de sustancias inflamatorias a la circulación sistémica. Sus causas pueden ser infecciosas o no infecciosas.

- Sepsis: es el SIRS asociado a un foco infeccioso.
- Shock séptico: es la sepsis que no responde en forma efectiva a pesar de la reposición adecuada de fluidos. Se caracteriza por hipotensión refractaria.
- Sepsis severa: es la sepsis acompañada de signos de hipoerfusión orgánica, como hiperlactacidemia, oligoanuria.

Fisiopatología

Respuesta inflamatoria sistémica

El organismo dispone de un sistema defensivo basado en tres elementos

- las barreras externas (piel y mucosas),
- una respuesta inespecífica contra microorganismos u otros agentes que inducen lesión
- la respuesta inmunitaria antígeno-específica. Definimos la inflamación como la respuesta no específica inicial ante la lesión tisular producida por un estímulo mecánico, químico o microbiano.

La inflamación es una respuesta rápida humoral y celular, muy amplificadas pero controladas, en la cual la cascada de citocinas, el complemento, las kininas, la coagulación y la cascada fibrinolítica son disparadas en conjunto por la activación de los macrófagos y las células endoteliales por elementos bacterianos. Esta respuesta local es considerada benigna y adecuada en tanto el proceso inflamatorio sea correctamente regulado. La reacción tiene componentes pro y antiinflamatorios, y a veces estos últimos son iguales o mayores que los proinflamatorios. Se producen cuatro eventos fundamentales en el desarrollo del proceso inflamatorio:

- vasodilatación,
- incremento de la permeabilidad microvascular,
- activación y adhesión celulares.
- coagulación.

Estos cambios producen los síntomas clásicos asociados con la inflamación local: rubor, tumor, calor y dolor.

Las citocinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas proteicas o glucoproteicas cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando, en las mismas, modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios. Por ejemplo, en la inflamación inducen la liberación de otras citocinas, óxido nítrico (NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leukotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citocinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleukinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citocinas, por la acción de moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS) que son reconocidas por

células del sistema inmune innato. Otros estímulos no infecciosos pueden, de igual manera, inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria. Los polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos injuriados, junto con la síntesis y secreción de citocinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienes, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son producidos también por los leucocitos. Las células endoteliales activadas y el incremento de citocinas en el medio activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales. Todavía no conocemos totalmente como funciona el sistema, sin embargo en ese microambiente, el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos.

Eliminan los tejidos dañados, promueven el crecimiento de los tejidos y combaten organismos patógenos, células neoplásicas y antígenos extraños. Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos, por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria. En esta reacción compensatoria intervienen citocinas antiinflamatorias, como las interleukinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) y 11 (IL-11), receptores solubles y antagonistas de receptores. Su efecto es menos conocido que el de los mediadores proinflamatorios pero parece que alteran la función de los monocitos y reducen la capacidad de las células de producir citocinas proinflamatorias. Otro componente fundamental del sistema es el endotelio. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, anti-adhesión celular y vasodilatador. Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y pro-adhesión celular (plaquetas y leucocitos)

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y localizada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que se identifican clínicamente como SIRS. Este cuadro puede ser iniciado por infección (virus, bacterias, protozoos u hongos) o por estímulos no infecciosos como trauma, pancreatitis, quemaduras, etc. Roger Bone propuso cuatro estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el estadio I en respuesta a un insulto, se producen citocinas, que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Los niveles bajos in situ, como ya destacamos, tienen un efecto beneficioso ya que la inflamación es fundamental para combatir los microorganismos, eliminar detritus y curar heridas. Si la agresión es de suficiente magnitud ingresamos al estadio II. Se liberan a la circulación pequeñas cantidades de citocinas, que amplifican la respuesta local. TNF- α , IL-1 β e IL-6 aparecen en la circulación. Se reclutan macrófagos y plaquetas.

Se inicia de esta manera una respuesta de fase aguda. En este estadio la presencia de mediadores en la circulación debe ser considerada como parte de la respuesta normal a la infección u otro tipo de lesión. Puede presentarse fiebre y se estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas al stress y el hígado para sintetizar reactantes proteicos como proteína-C-reactiva y fibrinógeno. Esta respuesta de fase aguda es estrictamente

controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos como los receptores solubles (sTNFr), los antagonistas de receptores (raIL-1) y las interleukinas 4 y 10 con efecto antiinflamatorio. Esta situación continúa hasta que la herida es curada, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura. Un ejemplo típico es el postoperatorio. En ocasiones la homeostasis no se restablece y se pasa al estadio III (SIRS) iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citokinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema reticuloendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes del sitio de la injuria inicial

Crterios SIRS en caninos

- Frecuencia cardíaca mayor a 150 latidos por minuto
- Frecuencia respiratoria mayor de 40 por minuto.
- Temperatura rectal mayor a 39.4 C°
- Temperatura rectal menor a 37.2 C°
- Conteo de glóbulos blancos mayor a 19.000 por mm³
- Conteo de glóbulos blancos menor a 5.000 por mm³

Crterios SIRS en felinos

- Frecuencia cardíaca mayor a 220 latidos por minuto
- Frecuencia cardíaca menor a 140 latidos por minuto
- Temperatura rectal mayor a 39.4 C°
- Temperatura rectal menor a 37.2 C°
- Conteo de glóbulos blancos mayor a 20.000 por mm³
- Conteo de glóbulos blancos menor a 5.000 por mm³

Fallo Orgánico Múltiple (FOM)

Se define al mismo como la disfunción de un órgano o más de uno, o sistemas en el lapso de tiempo de 24 hs. También se lo identifica como la etapa final del SIRS y el shock séptico, es decir como un fenómeno secundario a estos dos, aunque puede aparecer un FOM primario, esto revela el grado de “violencia” del agente que lo produce; es un ejemplo de esto el paciente con politraumatismo severo.

Para identificar un paciente en FOM es conveniente referirse a los marcadores de FOM, herramientas muy útiles para poder caracterizar a este fenómeno. Los marcadores de FOM deben ser simples, fáciles de mensurar; deben representar al sistema en cuestión y no deben incluir maniobras terapéuticas.

Los marcadores de FOM son 7.

Marcador y reconocimiento de su disfunción:

1. Disfunción neurológica: se ve reflejado por el descenso del Score Glasgow modificado.
2. Alteración respiratoria: Rx a patrón alveolar, relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (paO₂/fiO₂) por debajo de 200 y taquipnea disneica marcadores de fallo respiratorio. Esto refleja un potencial Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA). De todos los

fallos este presenta un pronóstico grave, ya que su correcto tratamiento implica la necesidad de conectar al paciente a asistencia ventilatoria mecánica

3. Disfunción circulatoria: disminución de la presión sistólica, pulsos filiformes, signos de hipoperfusión periférica, hiperlactacidemia. La no corrección del lactato dentro de las primeras 24 hs se traduce como un marcador de mortandad importante, tratar de mensurarlo es de gran ayuda pronóstica.
4. Disfunción renal: elevación de creatinemia, sedimento urinario de tipo reactivo con células de epitelio alto renal (células caudadas), puede haber oligoanuria o poliuria.
5. Disfunción hepática: aumento de los niveles de bilirrubina directa en sangre, enzimas hepáticas. Presencia de hepatomegalia y coluria.
6. Disfunción hematológica: consta de dos marcadores :
 - *Coagulación:* como marcador principal expone la trombocitopenia.. Muchas veces en medicina veterinaria no es tenida en cuenta, y no se valora su verdadera importancia.
 - *Hematíes y leucocitos:* la presencia de una caída en el hematocrito sin evidencia de hemólisis y una leucopenia marcada son tomadas como disfunciones hematológicas.
7. Disfunción digestiva: esta evidenciada por la presencia de diarrea de tipo mucohemorrágica, y a alteraciones en los valores de tonometría gastrointestinal (TGI).

Terapia en sepsis y shock séptico

Es una realidad que la terapia de estas entidades en medicina veterinaria son muchas veces mas que un desafío, el médico veterinario que comprenda la fisiopatología , prestando atención a los signos y marcadores de FOM podrá, de alguna manera tener mejores posibilidades de recuperar al paciente. La siguiente es una guía terapéutica la cual puede se ajustada de acuerdo a las posibilidades de los equipos de trabajo.

1. Reposición de flúidos en el paciente con Shock Séptico

La reposición de flúidos en el paciente con shock séptico ofrece varias variables, esto se debe a que el estado hemodinámico de estos pacientes es muy cambiante, la presencia de una gran cantidad de mediadores y citoquinas circulantes producen cambios de perfusión en distintos órganos. Por lo tanto el monitoreo intensivo del débito de líquidos debe ser controlado en forma exhaustiva, cómo el hematocrito y las proteínas totales. Es ideal el control del medio interno de estos pacientes, esto último muchas veces no puede ser posible.

Cristaloides: los cristaloides son los fluidos de reanimación de primera línea en todos los ambientes clínicos. Los cristaloides pueden iniciarse en forma rápida y segura. La mayoría de las soluciones isotónicas son capaces de expandir el líquido extracelular (LEC) y de mantener o mejorar el flujo renal, y por consiguiente la producción urinaria. Al ser infundidos por vía intravascular se produce una rápida distribución en el LEC y también en el intersticio. De esta forma su efecto es efímero ya que a las dos horas de ser infundido solo un 20 % de lo aportado queda en el espacio vascular. En pacientes sépticos con alteración de la permeabilidad o con reserva cardiovascular disminuida un gran aporte de cristaloides puede ocasionar problemas posteriores. La principal crítica al uso de de las soluciones isotónicas deriva de su rápida distribución al LEC, lo que significa en ocasiones que el efecto hemodinámico es efímero o que puede facilitar la formación de edema tisular. Esto es de extrema importancia en el paciente con shock séptico, ya que los mismos poseen la mayoría de las veces una reserva muy disminuida de albúmina. Al aumentar la distancia entre el capilar y las células se produce una disminución en la tensión de oxígeno tisular. A nivel pulmonar, el edema intersticial asociado a grandes

volúmenes de reanimación produce un deterioro de la oxigenación. Las soluciones usadas son: Ringer con lactato, fisiológica de Cl Na al 0.9 %, Cl Na al 7.5 % , Ringer acetato y electrolítica balanceada.

Coloides: Las soluciones coloides o coloides, también llamados expansores del plasma, expanden primariamente el volumen intravascular por períodos mas prolongados que los cristaloides. El tamaño de los poros vasculares es de 65 Amstrongs con lo cual macromoléculas con peso molecular de mas de 10.000 daltons encuentran dificultades para cruzar el intersticio y ejercen de este modo una diferencia de presión oncótica que atrae agua al intravascular. La vida media de una molécula coloidal depende casi exclusivamente de su tamaño molecular. La gran ventaja del uso de coloides sobre los cristaloides radica en la capacidad de mantener por más tiempo el volumen en el espacio vascular. En shock séptico deberían usarse coloides con mayor peso molecular posible para evitar la extravasación al intersticio. Algunos coloides pueden alterar la adhesividad plaquetaria prolongando el tiempo de sangría. También pueden tener un efecto dilucional sobre los sistemas de coagulación. Las reacciones de anafilaxia son insignificantes a nivel estadístico en medicina veterinaria.

- Coloides biológicos: sangre entera, concentrado globular, plasma fresco.
- Coloides biológicos modificados: hemoglobina libre de estroma.
- Coloides sintéticos: dextrans 70 y 40, gelatinas, hidroxietilalmidon.

Conclusiones: a la fecha no existen estudios randomizados, prospectivos y multicéntricos que comparen diferentes soluciones de reanimación y que muestren ventajas de alguna en términos de morbilidad o mortalidad. Pero se puede realizar algunas consideraciones al respecto, producto de la experiencia personal del autor.

- En una primera fase se aplican cristaloides hasta titular efecto, en el caso que la determinación de sólidos totales por medio del refractómetro sean bajas se agregan junto a los cristaloides coloides.
- Existe actualmente en el país el polihidroxietil almidón (Hessico) laboratorio Rivero. Con un margen molecular de 10.000 a 1.000.000 de daltons con un promedio de 450.000 daltons .Este coloide ofrece las ventajas de tener casi 24 hs de vida, tener un tamaño molecular grande, por lo tanto su escape al intersticio es mínimo. Actualmente es usado con excelente resultados en pacientes sépticos con gastroenteritis hemorrágica parvoviral.
- El uso de gelatinas debe ser evaluado de acuerdo al costo y beneficio, ya que su vida media es de aproximadamente 6 hs.
- A pesar que las transfusiones de sangre continúan siendo consideradas como beneficiosas en pacientes críticamente enfermos, estas no están exentas de efectos negativos. Un estudio en medicina humana indica la presencia en las bolsas de transfusión de citoquinas proinflamatorias como la IL 6 y la IL 8. Este estudio demostró mayor tiempo de permanencia en unidades de cuidados intensivos en aquellos pacientes transfundidos contra los que no recibieron transfusión. Como contrapartida sería aconsejable transfundir con sangre recién extraída. Una opción todavía en discusión es el uso de eritropoyetina recombinante; los que están a favor indican que el FNT alfa, la IL 1 y las prostaglandinas inhiben la producción de eritropoyetina. El autor ha usado sobre todo en pacientes felinos con muy buenos resultados.
- Una opción que aún no se encuentra en nuestro país, es el uso de hemoglobina libre de estroma (Oxiglobin, laboratorios Biopure) esta es nada mas y nada menos que sangre artificial, la cual evitaría los problemas anteriormente expuestos.
- Si es posible se recomienda la infusión de líquidos, ya sean coloides o cristaloides por medio de una bomba de infusión. El autor recomienda las de tipo peristálticas (Argus 400) de muy fácil manejo y gran versatilidad.

2. Uso racional de antibióticos en el paciente séptico.

La terapia antibiótica de amplio espectro debe ser usada sin dudar ante la sospecha de sepsis. Es de remarcar que la vía de elección es la endovenosa (EV) para lograr una biodisponibilidad del 100 % y tener concentraciones altas de antibióticos en el torrente sanguíneo.

En caninos las bacterias usualmente aisladas son:

- Gram negativas: *Echericha coli*; *Klebsiella pneumoniae*.
- Gram positivas: *Stafilococo intermedio*; *Estreptococ sp* y *Enterocococ sp*.
- Anaerobios: *Clostridium perfringes*.

En felinos las bacterias aisladas son:

- Gram negativas: *Echericha coli*; *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella sp*.
- Anaerobios: *Propionibacterium acnes* y *Bacteroides sp*.

La combinación entre enrofloxacina y ampicilina ofrece un espectro de acción importante con toxicidad mínima, salvo en felinos que puede producir ceguera transitoria. Está combinación no tiene actividad efectiva sobre enterococos resistentes y anaerobios. Si a esta combinación le agregamos metronidazol, ampliamos nuestra efectividad hacia anaerobios. La asociación entre enrofloxacina, ampicilina y metronidazol es una propuesta razonable incluso desde el punto de vista económico. En pacientes con evidencia severa de infección intraabdominal la asociación entre amikacina y clindamicina o amikacina metronidazol son una un excelente opción.

El uso de imipenem y carbapenem se reservan en los casos de resistencia múltiple a drogas. Cabe aclarar que el uso de estos antibióticos eleva considerablemente el costo terapéutico.

De ser posible realizar los cultivos pertinentes, incluso los hemocultivos. Se debe tener en cuenta el cultivo para anaerobios ya que aproximadamente el 30 % de los hemocultivos en caninos sépticos revelan estos microorganismos.

Antibióticos usados en caninos y felinos con infecciones severas.

| Antibiótico | Dosis |
|---------------|----------------------|
| Enrofloxacina | 5mg/Kg C/ 12 hs ev |
| Gentamicina | 6 mg/Kg C/ 24 hs ev |
| Amikacina | 10 mg/Kg C/ 8 hs ev |
| Tobramicina | 2-4 mg/Kg C/ 8 hs ev |
| Ampicilina | 20-40 mg/Kg ev |
| Clindamicina | 11 mg/Kg C/ 8 hs ev |
| Metronidazole | 10 mg/Kg C/ 8 hs ev |
| Cefazolina | 20 mg/Kg C/ 8 hs ev |
| Cefoxitin | 30 mg/Kg C7 5 hs ev |
| Imimepem | 2-5 mg/Kg C/ 8hs ev |

Infecciones bacterianas asociadas a cuadros sépticos en caninos y felinos.

- Piotórax: infecciones anaeróbicas mixtas.
- Peritonitis: anaerobios; gram negativos entéricos.
- Piometra: *E. coli* ; anerobios, *Stafilococos sp*; *Streptococos sp*.
- Abceso prostático: *E. coli* y otras enterobacterias gram negativas; *Stafilococos sp* y *Streptococos sp*.
- Abceso hepático e infecciones del tracto biliar: anaerobios; gram negativos entéricos.
- Abcesos renales: *E. coli* y otras enterobacterias gram negativas; *Stafilococos sp*; *Streptococos sp*.
- Epididimitis y orquitis: organismos similares a los que colonizan tracto urinario.
- Mastitis: anaerobios y enterobacterias gram negativas.
- Heridas infectadas: *stafilococos intermedios*; patógenos nosocomiales; *Pseudomonas sp*.
- Endocarditis bacterianas: *Stafilococos intermedios*; *Streptococos sp*; *E. coli*; *Erysipelothrix rhusopathiae*; *Corinebacterium sp*.
- Bacteriemia asociada a infección del tracto urinario inferior: *Stafilococos intermedios*; *Streptococos sp*; *E. coli* y otras enterobacterias gram negativas.
- Piodermia: *Stafilococos intermedios*; *Streptococos sp*.
- Enteritis severa: *E. coli*.
- Gingivitis severa: anaerobios y gram negativos.
- Neoplasias: enterobacterias.
- Pacientes en cuidados críticos: 46 % bacilos gram negativos; 30% cocos gram positivos; 31 % anaerobios y 15 % polimicrobianas.

Conclusiones: si bien el uso de antibióticos en nuestro medio es una práctica común, es importante su uso racional en forma empírica.

- La combinación enrofloxacin, ampicilina y metronidazol es una opción interesante y de costo relativamente bajo para ser utilizada en el paciente con shock séptico.
- Del protocolo anterior puede cambiarse la ampicilina por cefalotina mejorando de esta forma el espectro.
- De ser posible esta indicado el hemocultivo en el paciente con shock séptico.
- Siempre usar la dosis máxima tolerable y conocer la farmacocinética del antibiótico elegido.

3. Uso de corticoides en el paciente séptico.

El tema del uso de esteroides en la sepsis grave y en el estado de shock séptico ha sido motivo de grandes polémicas durante más de cuatro décadas, lo que evidencia que el hecho en la toma de decisiones en las unidades de cuidados intensivos constituye frecuentemente un gran reto.

Se sugiere que las dosis altas de esteroides no ofrecen beneficio a los pacientes con shock séptico; no así dosis bajas de hidrocortisona, debido a que: pueden regular la síntesis y funcionamiento de las catecolaminas y de sus receptores, los cuales controlan el tono vascular y la perfusión orgánica. Las citoquinas proinflamatorias que se liberan en la sepsis alteran la respuesta esteroidea y producen efectos deletéreos como disfunción de catecolaminas e hipotensión refractaria. Además existe una desregulación de los receptores de catecolaminas con la utilización prolongada de catecolaminas exógenas y esto puede revertirse con la administración de bajas dosis de esteroides.

Conclusiones:

- Un paciente con shock séptico potencialmente está realizando una insuficiencia adrenal paralela.
- Por lo tanto la administración de hidrocortisona debería tenerse en cuenta como opción terapéutica, aún más en pacientes con hipotensión refractaria al uso de catecolaminas.
- Está descartado el uso de dexametasona a altas dosis en estos pacientes.

4. Apoyo vasomotor e inotrópico en el paciente séptico.

Cuando la administración de líquidos no consigue restaurar la presión arterial ni la perfusión de los órganos, deben emplearse agentes vasopresores. También pueden ser necesarios transitoriamente durante la administración de volumen, antes de conseguir un relleno vascular suficiente, cuando la hipotensión pone en riesgo la supervivencia. Aunque estos fármacos pueden disminuir el flujo de sangre en algunos órganos, su efecto final depende de la suma de sus efectos directos (vasoconstricción) y del aumento conseguido en la presión de perfusión de los diferentes órganos afectados. Cuando la autorregulación ha fallado, como ocurre en el shock séptico, el flujo depende de la presión de una manera lineal y la perfusión de los órganos comprometidos debe asegurarse mediante el aumento de la presión arterial. Durante la perfusión de agentes vasoactivos debe prestarse particular atención a sus efectos sobre los lechos renal y gastrointestinal. La diuresis y el aclaramiento de creatinina aumentan normalmente a medida que aumenta la presión arterial media, como atestiguan cierto número de ensayos clínicos. La presión media adecuada que debe conseguirse depende de las cifras previas del paciente y puede ser tan elevada como 75 mm Hg, sin embargo, se aconseja mantenerla al mínimo requerido para restablecer la diuresis, lo cual suele conseguirse con cifras entre 60 y 65 mm Hg. Existen casos en los cuales la administración de agentes vasoactivos de rutina no tienen la respuesta esperada esto es debido a pesar de niveles apropiados de epinefrina, endotelina y angiotensina II. Sin embargo existe un desbalance entre los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores, debido a niveles elevados de óxido nítrico, activación del músculo liso por la ATP potasio sensitiva y los canales de calcio regulados por potasio son causas de este desbalance vasopresor. Otra contribución a esta vasoplejía es el daño endotelial, la inadecuada extracción por parte de los tejidos y el incremento de la actividad de las prostaglandinas. Se ha detectado que la falta de vasopresina y arginina pueden contribuir también a esta no respuesta vasomotora.

Dopamina: La dopamina es un betaadrenérgico más potente que la noradrenalina, que aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial mediante un aumento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. Además, aumenta selectivamente la perfusión de los lechos renal y esplácnico. Esta catecolamina endógena afecta a los receptores de las catecolaminas de manera diferente de una manera dosis dependiente. A un ritmo de perfusión de 0,5 a 2 µg/Kg/min tiene efectos predominantemente dopaminérgicos; de 2 a 5 µg/Kg/min la acción es predominantemente dopaminérgica (del 80% a 100%) pero empieza a haber efectos betaadrenérgicos; de 5 a 10 µg/Kg/min los efectos son predominantemente betaadrenérgicos y comienzan a aparecer efectos alfa y ambos efectos están presentes a dosis entre 10 y 20 µg/Kg/min.

Noradrenalina: La noradrenalina es un potente agonista alfa1-adrenérgico con menor efecto beta que la dopamina. Aumenta la presión sanguínea principalmente mediante el aumento de las resistencias vasculares sistémicas con menores efectos sobre la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico que la dopamina. Tradicionalmente se ha restringido el uso de la noradrenalina en el shock por temor a producir una excesiva vasoconstricción que pudiera dar lugar a una hipoperfusión de los órganos,

dejándose como un vasoconstrictor de segunda elección cuando otros fallaban. En otros trabajos sin embargo la noradrenalina ha demostrado mejorar la perfusión de la submucosa intestinal sobre la dopamina reflejado además por un aumento en el pH del mucosa tanto en cerdos, perros y humanos.

Vasopresina: La vasopresina es un vasopresor que tiene además efecto antidiurético, gastrointestinal y termorregulador, además de estimular la secreción de corticosteroides. A concentraciones bajas induce vasodilatación en la circulación cerebral, coronaria y pulmonar. En el shock séptico hay un aumento precoz transitorio de su concentración plasmática, seguido rápidamente por una disminución a niveles muy bajos comparados con otras causas de hipotensión, a esto se lo denomina “deficiencia relativa de vasopresina”. El empleo de vasopresina reduce las necesidades de otros vasopresores, aumenta la diuresis y disminuye las resistencias vasculares pulmonares. La vasopresina aún esta en fase de experimentación. En un estudio que en el cual se evaluó cinco caninos con shock séptico los resultados fueron prometedores pero aún debería de esperarse resultados a mayor escala. No deja de ser una opción ante la refractariedad a la dopamina.

Dobutamina: La dobutamina es la mezcla racémica de dos isómeros, el isómero D con efectos adrenérgicos β_1 y β_2 y el isómero L con efectos adrenérgico α_1 y β_1 . El efecto predominante es inotrópico por la estimulación de los receptores β_1 . Las dosis ensayadas en el shock séptico varían entre los 2 y los 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, habiéndose conseguido un aumento del índice cardiaco del 12% al 61%. La dobutamina mejora la función de ambos ventrículos de manera semejante, a diferencia de la dopamina que actúa principalmente mejorando la función izquierda. La dobutamina no tiene influencia en la distribución del flujo sanguíneo, por lo que el objetivo principal de su uso es aumentar la presión de perfusión en todos los órganos, especialmente en riñones e intestino delgado.

Dopexamina: es una catecolamina semisintética con características estructurales y farmacológicas similares a la dopamina. Tiene un efecto predominante dopaminérgico y también actividad sobre los receptores adrenérgicos b_1 y b_2 . Podría inducir un aumento del flujo esplácnico en pacientes con falla cardíaca congestiva y un rol protector de la circulación esplácnica. La mayoría de los autores postula que la dopexamina podría aumentar el flujo esplácnico y redistribuirlo hacia la mucosa en vez de al muscular. Se la postula como ideal para resucitar el lecho esplácnico que en el paciente con shock séptico siempre se encuentra alterado. Su alcance en medicina veterinaria aún no esta desarrollado.

Conclusiones: si bien el uso de vasopresores no esta del todo difundido en medicina veterinaria, no deja de ser una gran ayuda, hasta el punto de ser indispensable en el paciente con shock séptico. Antes de intervenir con apoyo vasopresor se debe descartar causas de hipotensión previas, hipovolemia oculta, dolor, síndrome compartimental e insuficiencia adrenal.

- El uso de dopamina a dosis entre 3 y 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ es de vital importancia en pacientes con shock séptico, que tienen como origen una gastroenteritis hemorrágica parvoviral, sobre todo si estos pacientes son de raza Rottweiler o labradores.
- Es indispensable el monitoreo intensivo en los pacientes que están recibiendo apoyo vasopresor o inotrópico.
- La experiencia del uso de dobutamina por parte del autor se refiere en gran mayoría a pacientes con shock cardiogénico.
- Es casi excluyente el uso de bombas de infusión continua para la administración correcto de estas drogas. Siendo las mas versátiles las de tipo peristálticas.

5. Terapias a futuro y experimentación.

Existe hoy día una extensa cantidad de terapias en lo que refiere a sepsis y shock séptico, las cuales en muchos casos se duda de su verdadera efectividad. Los costos de muchas de ellas son onerosos y por el momento casi inalcanzables para la rutina terapéutica de la medicina veterinaria actual. Las mismas son enumeradas.

- Hemodiafiltración continua (HDFC) y hemofiltración continua se han usado como parte integral del manejo de la sepsis y el FOM. Dichas técnicas, en especial la HFC, tendrían efectos benéficos variados sobre la sepsis y el FOM, mediados en particular por la remoción de moléculas inflamatorias circulantes. Los resultados en medicina humana son contradictorios.
- Drogas que interfieren con la producción de citoquinas: pentoxifilina, lisofilina.
- Oxido nítrico: su uso es aceptado para pacientes pediátricos y neonatológicos con hipertensión pulmonar o con base de Síndrome de Distress Respiratorio Agudo.
- Anticuerpos antiendotoxinas.
- Ensayo PROWESS (Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis): se refiere al uso de la proteína C recombinante humana, Drotrecogin alfa activado. Este ensayo tiene gran éxito en pacientes adultos.
- Antagonistas de receptores para leucotrienos (Zarfilukast): en trabajos realizados en felinos con shock séptico no arrojaron resultados satisfactorios.
- Uso de lidocaína en prevención del fenómeno de repercusión, este fármaco de costo bajo, ha demostrado en modelos experimentales resultados promisorios.

Conclusiones finales: el conocimiento responsable e "intenso" de los fenómenos fisiopatológicos en el paciente con sepsis y shock séptico, permiten al clínico y al grupo de trabajo coordinar en forma efectiva las maniobras terapéuticas para poder "rescatar" la mayor cantidad de pacientes. La constante búsqueda de nuevas terapias proponen un futuro promisorio para las mascotas que sufren estos cuadros.

Es de resaltar que las medidas terapéuticas deben ser instauradas con extrema celeridad y agresividad.

La conducta de "aguardar y ver" con frecuencia conduce a un estado de empeoramiento que requiere mucho más líquidos y a la pérdida de oportunidades a medida que los pacientes progresan a estados potencialmente corregibles a estados irreversibles.

WC Shoemaker

Lecturas recomendadas

- Allen S; Holm J: Lactate: physiology and clinical utility. Journal of Veterinary and Critical Care 18 (2) 2008, pp 123-132

- Black DB; Rankin S; Drobatz KJ; King LG: Antibiotic Therapy in Canine Intensive Care Unit Patients. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium Abstracts, New Orleans, Louisiana, USA, september 26-30, 2007. Journal of Veterinary and Critical Care 17(3) (S1) 2007,pp S1-S21.
- Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med;24:163-172, 1996)
- Cassutto B; Gfeller R: Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury and subsequent multiple organ dysfunction syndrome. Journal of Veterinary and Critical Care 13 (3) 2003, pp 137-148.
- Guenther CL; Torre DM; Maranda LS: Epidemiology of Canine Sepsis in a Veterinary Teaching Hospital. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium Abstracts, New Orleans, Louisiana, USA, september 26-30, 2007. Journal of Veterinary and Critical Care 17(3) (S1) 2007,pp S1-S21.
- Lorca E; Saffie A: Sepsis y Falla Multiorgánica, Manejo dialítico en el síndrome de disfunción multiorgánica:perspectivas. Capitulo 27 pp389-395
- Luschini MA; Flercher DJ; Schoeffler GL: Ionized hypocalcemia among septic dogs and its association with morbidity and mortality. Journal of Veterinary and Critical Care. International Veterinary Emergency Critical Symposium Abstracts Phoenix, AZ, USA September 18-21,2008 pp 410-419.
- Mathews Karol; Barry Maureen : The use of 25 % human serum albumin: outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. Journal of Veterinary and Critical Care 15 (2) 2005, pp 110-108.
- Otto Cynthia .Sepsis in veterinary patients: ¿what do we know and where can we go ?.Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 17 (4) 2007, pp 339-332.
- Sharp CR; DeClue AE; Cohen R: Effect of Cysteinyl_ Leukotriene Receptor Antagonism on Hemodynamic Derangement in a Dose Endotoxin Model of Feline Sepsis. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium Abstracts, New Orleans, Louisiana, USA, september 26-30, 2007. Journal of Veterinary and Critical Care 17(3) (S1) 2007,pp S1-S21.
- Silverstein D; Waddell L; Drobatz K: Vasopressin therapy in dogs with dopamine resistant hypotension and vasodilatory shock. Journal of Veterinary and Critical Care 17 (4) 2007 pp 399-408.
- Villalta Riesco C; Vasopresores en shock séptico: Proceedings of the LAVECCS. Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos. Dec. 6-7, 2008, Rio de Janeiro, Brazil.

- Whithead ZR; Sharp CR; DeClue AE. Plasma oxide concentrations in dogs with sepsis and SIRS. *Journal of Veterinary and Critical Care. International Veterinary Emergency Critical Symposium Abstracts Phoenix, AZ, USA September 18-21,2008* pp 410-419.