

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Lesión endotelial en la disfunción multiorgánica de la sepsis grave.

Tesis Doctoral presentada por Juan Carlos Ruiz Rodríguez para optar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Directores

Profesor Francisco Álvarez Lérma

Doctor Joaquim Serra i Vich

Profesor Miquel Vilardell i Tarrés

Barcelona, Octubre 2015

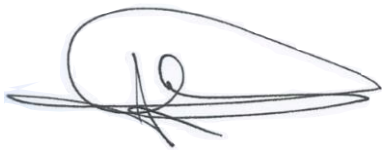
Informe de Directores de Tesis:

Los directores de la Tesis Doctoral, Profesor Francisco Álvarez Lérma, Doctor Joaquim Serra i Vich y el Profesor Miquel Vilardell i Tarrés,


CERTIFICAN que la Tesis Doctoral titulada:

Lesión endotelial en la disfunción multiorgánica de la sepsis grave

Presentada por Juan Carlos Ruiz Rodríguez para la obtención del grado de Doctor en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona cumple con todos los requisitos administrativos y académicos para ser sometida a defensa ante el correspondiente tribunal.



Prof Francisco Álvarez Lerma



Doctor Joaquim Serra i Vich



Prof Miquel Vilardell i Tarrés

Barcelona, Octubre de 2015

“Except on few occasions, the patient appears to die from the body's response to infection rather than from it”.

Sir William Osler. The Evolution of Modern Medicine (1904).

A Silvia y a mis hijos Pol, Oriol y Marcel por todo el tiempo que les he robado

A todos los pacientes con sepsis grave, con la esperanza, y también al mismo la confianza, de que algún día seamos capaces de descubrir las terapéuticas que logren salvar sus vidas.

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Francisco Álvarez Lérma, Cap Clínic del Servei de Medicina Intensiva del Hospital del Mar y director de esta tesis. Su orientación y extraordinaria dedicación y su entusiasmo en este estudio han sido factores clave para la consecución final de esta tesis doctoral. También quiero reconocer aquí su total entrega durante toda su vida profesional al estudio de las enfermedades infecciosas en el paciente crítico. De su trabajo, e importantes contribuciones, no solo nos hemos beneficiado todos los profesionales sino que también, y de forma particular, los pacientes críticos que, precisamente, son el motivo de nuestra especialidad.

Al Dr. Joaquim Serra i Vich, Cap Clínic del Servei de Medicina Intensiva del Hospital Vall d' Hebron, y director de esta tesis. Tengo muchas cosas que agradecerle. Sus consejos y orientaciones han sido muy importantes y han facilitado que esta tesis, por fin, pudiera llegar a buen puerto. Desde el punto de vista profesional, nos ha transmitido a todos su pasión por la clínica y la asistencia a los pacientes críticos. Le agradezco estar siempre ahí, dispuesto a ayudar y a colaborar en todo momento. Ha sido y es el verdadero líder de nuestro equipo.

Al Dr. Miquel Vilardell Tarrés, Catedrático de Patología y Clínica Médica de la Universidad Autónoma de Barcelona, Cap de Servei de Medicina Interna del Hospital Vall d' Hebron y director de esta tesis, por la confianza que ha depositado en mi para realizar este estudio.

Especialmente quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. José Luis Bóveda Treviño, ex-Cap Clínic del Servei de Medicina Intensiva del Hospital Vall d' Hebron, ahora ya en su merecido retiro después de toda una vida dedicada a la Medicina, y en particular a la Medicina Intensiva. Me acogió desde mi primer día de residencia y lo considero mi maestro. Me transmitió su interés en el estudio de la hemostasia en el paciente crítico. La idea de iniciar este

estudio partió de él y en todo momento he tenido su ayuda y entusiasmo para poder desarrollarlo. Le agradezco todo lo que me ha enseñado tanto desde el punto de vista profesional como personal pero en especial le agradezco su amistad.

También quiero hacer una mención especial al Dr. Antonio Salgado Remigio, ex-médico adjunto del Servei de Medicina Intensiva del Hospital Vall d' Hebron. Junto con el Dr. Ramón Peracaula i Picart, inició en 1992 una línea de investigación sobre la sepsis a la que me incorporé en 1993 y a él le debo mi profundo interés e inquietud, durante toda mi vida profesional, por la sepsis, tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista de la investigación. También le agradezco su amistad.

A la Dra. Jasone Monasterio Azpiri, ex-Cap de la Unitat d' Investigació d' Hemostasia del Hospital Vall d' Hebron, y a todo su equipo. Junto al Dr. Bóveda, me animó a estudiar el endotelio en la sepsis grave y bajo su dirección se ha realizado la determinación de todos los mediadores endoteliales de esta tesis (a excepción de los nitritos y nitratos). Gran conocedora de la hemostasia, la pasión con la que nos explicaba las alteraciones de la hemostasia en el paciente crítico hizo que un grupo de intensivistas nos contagiáramos de su interés y con su ayuda iniciáramos una línea de investigación para profundizar en la compleja fisiopatología de la hemostasia de los pacientes ingresados en nuestro servicio.

A la Dra. Rosa María Segura y Dra. Rosa Sauri, del Departamento de Bioquímica del Hospital Vall d' Hebron, por la determinación de las citocinas. A la Dra. Marisa Mourelle, de la Unidad de Investigación del Sistema Digestivo del Hospital Universitari Vall d' Hebron, por su contribución a la determinación de nitritos y nitratos.

Al Dr. Pavel Oliveras, médico adjunto de la Unitat d' Hemostasia del Servei d' Hematologia del Hospital Vall d' Hebron, por su generosa ayuda prestada, sus consejos y orientación en los aspectos de la hemostasia de este estudio.

A la Dra. Maria Cruz Martin Delgado. Ella fue mi residente grande y con ella inicie mi interés en el campo de la sepsis. Por todas las experiencias y momentos compartidos durante nuestra residencia y también después de ella, pero especialmente por su amistad. Siempre me ha animado a finalizar la tesis doctoral. A los Drs. Jesus Caballero López, Adolf Ruiz Sanmartin y Xavier Nuvials i Casals, amigos y compañeros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d' Hebron, por todo el tiempo que hemos trabajado juntos, con entusiasmo, compartiendo experiencias y participando en muchos proyectos comunes. Valoro especialmente su amistad.

A todos los miembros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d' Hebron por su constante ayuda y compañerismo, y también por su buen hacer con los pacientes críticos y su dedicación en la actividad asistencial.

A Silvia Olucha i Piñol, mi mujer. Gracias a su incondicional apoyo, y confianza en mi, ha sido posible finalizar esta tesis. A mis hijos Pol, Oriol y Marcel, también por sus apoyos y ánimos para que finalizara la tesis. Les pido disculpas por todo el tiempo que les he robado.

A mi padre, Lázaro Ruiz, que ha sido la persona más inteligente que he conocido. De él viene mi inquietud por la ciencia. A mi madre, Clavelina Rodríguez, que siempre ha estado dispuesta a ayudarme en todo y para todo. A mi hermana, Maria Elena, por estar siempre a mi lado cuando la he necesitado.

Esta larguísima tesis es el resultado de muchos años de duro trabajo y esperanza. Y durante este periodo han participado muchas personas, de una forma u otra. Gracias a todas ellas.



**Lesión endotelial en la disfunción  
multiorgánica de la sepsis grave**



## ÍNDICE

Abreviaturas.....	9
1. Introducción.....	14
1.1 Preamble.....	14
1.2 Actualización de conceptos .....	19
1.2.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica .....	24
1.2.2 Sepsis .....	26
1.2.2.1 Microbiología .....	27
1.2.2.2 Foco de infección.....	28
1.2.3 Bacteriemia.....	30
1.2.4 Sepsis grave y shock séptico.....	31
1.2.5 Síndrome de disfunción multiorgánica .....	32
1.2.6 Endotelio vascular.....	35
1.2.6.1 Anatomía de la pared vascular .....	36
1.2.6.2 Funciones del endotelio.....	38
1.2.6.3 Mecanismos de disfunción endotelial en sepsis .....	49
1.2.6.4 Morfología de la lesión endotelial en sepsis.....	50
1.2.6.5 Marcadores de activación endotelial en sepsis.....	51
1.2.6.6 Activación endotelial vs disfunción endotelial.....	52
1.3 Manifestaciones clínicas.....	54
1.3.1 Sepsis y shock séptico.....	54
1.3.2 Síndrome de disfunción multiorgánica inducido por sepsis.....	56
1.3.2.1 Disfunción respiratoria.....	56
1.3.2.2 Disfunción cardiovascular.....	57
1.3.2.3 Disfunción renal.....	58
1.3.2.4 Disfunción hepática y gastrointestinal.....	59
1.3.2.5 Disfunción neurológica.....	60

1.3.2.6	Disfunción hematológica.....	61
1.4	Pronóstico.....	63
1.5	Mediadores endoteliales del sistema coagulativo.....	67
1.5.1	Factor tisular.....	67
1.5.1.1	Estructura y síntesis.....	67
1.5.1.2	Acciones biológicas.....	68
1.5.1.3	Importancia clínica.....	69
1.5.1.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	70
1.5.2	Inhibidor del factor tisular.....	71
1.5.2.1	Estructura y síntesis.....	71
1.5.2.2	Acciones biológicas.....	72
1.5.2.3	Importancia clínica.....	73
1.5.2.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	74
1.5.3	Trombomodulina.....	75
1.5.3.1	Estructura y síntesis.....	75
1.5.3.2	Acciones biológicas.....	75
1.5.3.3	Importancia clínica.....	76
1.5.3.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	76
1.5.4	Factor de von Willebrand.....	78
1.5.4.1	Estructura y síntesis.....	78
1.5.4.2	Acciones biológicas.....	79
1.5.4.3	Importancia clínica.....	79
1.5.4.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	80
1.6	Mediadores endoteliales del sistema fibrinolítico.....	82
1.6.1	Activador tisular del plasminógeno.....	82
1.6.1.1	Estructura y síntesis.....	82
1.6.1.2	Acciones biológicas.....	83
1.6.1.3	Importancia clínica.....	83
1.6.1.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	83

1.6.2	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 .....	84
1.6.2.1	Estructura y síntesis.....	84
1.6.2.2	Acciones biológicas.....	85
1.6.2.3	Importancia clínica.....	85
1.6.2.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	86
1.7	Mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional.....	88
1.7.1	Vía de la L-Arginina - Óxido nítrico.....	88
1.7.1.1	Estructura y síntesis.....	88
1.7.1.2	Nitritos y nitratos como marcadores de la síntesis de óxido nítrico.....	90
1.7.1.3	Acciones biológicas.....	90
1.7.1.4	Importancia clínica.....	92
1.7.1.5	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	92
1.7.2	Endotelina.....	93
1.7.2.1	Estructura y síntesis.....	93
1.7.2.2	Acciones biológicas.....	94
1.7.2.3	Importancia clínica.....	95
1.7.2.4	Concentraciones en la sepsis y SDMO.....	96
2.	Hipotesis y objetivos.....	97
3.	Material y métodos.....	100
3.1	Localización del estudio.....	100
3.2	Criterios de selección.....	101
3.2.1	Criterios de inclusión.....	101
3.2.2	Criterios de exclusión.....	101
3.2.3	Grupo de pacientes control.....	102
3.2.4	Conceptos.....	102
3.2.5	Cronología de la inclusión.....	104

3.3	Protocolo de trabajo.....	105
3.4	Control evolutivo.....	111
3.4.1	Evolución en UCI.....	111
3.4.1	Gravedad.....	111
3.4.3	Lesión pulmonar aguda.....	111
3.4.4	Síndrome de disfunción multiorgánica.....	112
3.4.5	Mortalidad.....	115
3.5	Estudio de los mediadores.....	117
3.5.1	Recogida de muestras de sangre.....	117
3.5.2	Determinación del factor tisular.....	118
3.5.3	Determinación del inhibidor del factor tisular.....	118
3.5.4	Determinación de trombomodulina.....	119
3.5.5	Determinación del factor de von Willebrand.....	119
3.5.6	Determinación del activador tisular del plasminógeno.....	120
3.5.7	Determinación del inhibidor del plasminógeno tipo 1.....	120
3.5.8	Determinación de nitritos-nitratos.....	121
3.5.9	Determinación de endotelina.....	121
3.6	Gestión de los datos obtenidos.....	123
3.7	Método estadístico.....	124
4.	Resultados.....	126
4.1	Descripción global de la población de estudio.....	126
4.2	Estudio descriptivo del grupo de pacientes control.....	127
4.3	Estudio descriptivo del grupo de pacientes con sepsis y comparación entre grupos.....	130
4.3.1	Datos epidemiológicos.....	130
4.3.2	Estudio microbiológico.....	131
4.3.3	Datos clínicos.....	134

4.3.4	Datos analíticos.....	135
4.3.5	Citocinas.....	136
4.3.6	Disfunción orgánica.....	136
4.3.7	Datos evolutivos.....	140
4.4	Estudio de los mediadores.....	142
4.4.1	Mediadores endoteliales del sistema coagulativo.....	142
4.4.1.1	Concentraciones plasmáticas en la sepsis.....	142
4.4.1.2	Concentraciones plasmáticas en el SDMO.....	143
4.4.1.3	Concentraciones plasmáticas en función de la disfunción orgánica.....	143
4.4.1.4	Concentraciones plasmáticas en el shock séptico.....	145
4.4.1.5	Concentraciones plasmáticas en el SDRA.....	146
4.4.1.6	Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad.....	147
4.4.1.7	Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad...	148
4.4.1.8	Mediadores coagulativos y citocinas.....	150
4.4.1.9	Correlaciones entre los mediadores coagulativos.....	152
4.4.2	Mediadores endoteliales del sistema fibrinolítico.....	153
4.4.2.1	Concentraciones plasmáticas en la sepsis.....	153
4.4.2.2	Concentraciones plasmáticas en el SDMO.....	154
4.4.2.3	Concentraciones plasmáticas en función de la disfunción orgánica.....	154
4.4.2.4	Concentraciones plasmáticas en el shock séptico.....	156
4.4.2.5	Concentraciones plasmáticas en el SDRA.....	157
4.4.2.6	Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad.....	158
4.4.2.7	Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad...	159
4.4.2.8	Mediadores fibrinolíticos y citocinas.....	160
4.4.2.9	Correlaciones entre los mediadores fibrinolíticos.....	162
4.4.3	Mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional.....	162
4.4.3.1	Concentraciones plasmáticas en la sepsis.....	162

4.4.3.2	Concentraciones plasmáticas en el SDMO.....	163
4.4.3.3	Concentraciones plasmáticas en función de la disfunción orgánica.....	163
4.4.3.4	Concentraciones plasmáticas en el shock séptico.....	166
4.4.3.5	Concentraciones plasmáticas en el SDRA.....	166
4.4.3.6	Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad.....	167
4.4.3.7	Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad...	168
4.4.3.8	Mediadores del flujo sanguíneo regional y citocinas .....	169
4.4.3.9	Correlaciones entre los mediadores del flujo sanguíneo regional.....	171
4.4.4	Correlaciones entre los mediadores endoteliales .....	171
5.	Discusión.....	174
5.1	Categorización de los pacientes con sepsis y establecimiento de los subgrupos de estudio.....	175
5.2	Epidemiología.....	181
5.3	Microbiología.....	182
5.4	Datos clínicos y analíticos.....	185
5.5	Citocinas.....	186
5.6	Disfunción orgánica.....	187
5.7	Mortalidad.....	190
5.8.	Mediadores endoteliales.....	192
5.8.1	Mediadores endoteliales del sistema coagulativo.....	192
5.8.1.1	Mediadores coagulativos en el paciente crítico.....	192
5.8.1.2	Mediadores coagulativos en la sepsis grave.....	192
5.8.1.3	Mediadores coagulativos en el síndrome de disfunción multiorgánica.....	194
5.8.1.4	Mediadores coagulativos en la disfunción cardiovascular y shock séptico.....	197

5.8.1.5	Mediadores coagulativos en la disfunción respiratoria y SDRA.....	199
5.8.1.6	Mediadores coagulativos y gravedad.....	201
5.8.1.7	Mediadores coagulativos y mortalidad.....	202
5.8.1.8	Mediadores coagulativos y citocinas.....	204
5.8.1.9	Correlación entre los mediadores coagulativos.....	205
5.8.2	Mediadores endoteliales del sistema fibrinolítico.....	206
5.8.2.1	Mediadores fibrinolíticos en el paciente crítico.....	206
5.8.2.2	Mediadores fibrinolíticos en la sepsis grave.....	206
5.8.2.3	Mediadores fibrinolíticos en el síndrome de disfunción orgánica.....	207
5.8.2.4	Mediadores fibrinolíticos en la disfunción cardiovascular y shock séptico.....	208
5.8.2.5	Mediadores fibrinolíticos en la disfunción respiratoria y SDRA.....	209
5.8.2.6	Mediadores fibrinolíticos y gravedad.....	210
5.8.2.7	Mediadores fibrinolíticos y mortalidad.....	210
5.8.2.8	Mediadores fibrinolíticos y citocinas.....	211
5.8.2.9	Correlación entre los mediadores fibrinolíticos.....	212
5.8.3	Mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional.....	212
5.8.3.1	Mediadores del flujo sanguíneo regional en el paciente crítico.....	212
5.8.3.2	Mediadores del flujo sanguíneo regional en la sepsis grave.....	213
5.8.3.3	Mediadores del flujo sanguíneo regional en el síndrome de disfunción multiorgánica.....	213
5.8.3.4	Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción cardiovascular y shock séptico.....	214
5.8.3.5	Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción renal.....	214
5.8.3.6	Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción respiratoria y SDRA.....	215

5.8.3.7	Mediadores del flujo sanguíneo regional y gravedad.....	216
5.8.3.8	Mediadores del flujo sanguíneo regional y mortalidad.....	217
5.8.3.9	Mediadores del flujo sanguíneo regional y citocinas.....	218
5.8.3.10	Correlación entre los mediadores del flujo sanguíneo regional.....	219
5.9	Limitaciones.....	220
6.	Conclusiones.....	223
7.	Bibliografía.....	227
8	Anexos.....	249



# ABREVIATURAS

## ABREVIATURAS

- **ACCP/SCCM:** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
- **Alb:** Albúmina
- **An:** Anaerobios
- **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- **ALT:** Alanina aminotransferasa
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **AT III:** Antitrombina III
- **BGN:** Bacilos gramnegativos
- **CGN:** Cocos gramnegativos
- **CGP:** Cocos grampositivos
- **CID:** Coagulación intravascular diseminada
- **cNOS:** Óxido nítrico sintasa constitutiva
- **D-D:** Dímeros D
- **EIA:** Enzimoimmunoanálisis
- **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay
- **ET:** Endotelina
- **FA:** Fosfatasa alcalina
- **FC:** Frecuencia cardíaca
- **FMO:** Fracaso multiorgánico
- **FVW:** Factor de von Willebrand
- **FVIIa:** Factor VII activado
- **GC:** Gasto cardíaco
- **GCS:** Glasgow Coma Score
- **HSA:** Hemorragia subaracnoidea

- **IL:** interleucina
- **IL-1:** Interleucina 1
- **IL-6:** Interleucina 6
- **IL-8:** Interleucina 8
- **iNOS:** Óxido nítrico sintasa inducible
- **LPA:** Lesión pulmonar aguda
- **LPS:** Lipopolisacárido
- **NO:** óxido nítrico
- **NOS:** Óxido nítrico sintasa
- **NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>:** Nitritos y nitratos
- **PAI-1:** Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1
- **PAs:** Presión arterial sistólica
- **PC:** Proteína C
- **PCA:** Proteína C activada
- **PDF:** Productos de degradación del fibrinógeno
- **PPC:** Polineuropatía del paciente crítico
- **RIA:** Radioinmunoanálisis
- **rTTP:** ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada
- **RVP:** Resistencias vasculares pulmonares
- **RVS:** Resistencias vasculares sistémicas
- **Sct-PA:** Activador tisular del plasminógeno de cadena simple
- **Scu-PA:** Activador tipo urokinasa del plasminógeno de cadena simple
- **SDMO:** Síndrome de disfunción multiorgánica
- **SDRA:** Síndrome de distress respiratorio agudo.
- **SG:** Sepsis grave
- **SOFA:** Sepsis-related Organ Failure Assessment
- **SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

- **SS:** shock séptico
- **T<sup>a</sup>:** Temperatura
- **Tct-PA:** Activador tisular del plasminógeno de dos cadenas
- **Tcu-PA:** Activador tipo urokinasa del plasminógeno de dos cadenas
- **TF:** Factor tisular
- **TFPI:** Inhibidor del factor tisular
- **TMD:** Trombomodulina
- **TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **TP:** Tiempo de protrombina
- **t-PA:** Activador tisular del plasminógeno
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **u-PA:** Activador del plasminógeno tipo urokinasa

# INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. PREÁMBULO

La sepsis y sus complicaciones, el shock séptico (SS) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) <sup>1</sup>.

La sepsis se caracteriza por la respuesta sistémica a la infección y desde el punto de vista clínico se reconoce por una constelación de signos y síntomas que corresponden a la respuesta que el organismo desarrolla ante la presencia de microorganismos o de sus productos tóxicos.

La evolución y el pronóstico de los pacientes con sepsis son muy variables y poco predecibles. Algunos pacientes con sepsis presentan una evolución fulminante que les conduce a la muerte de forma rápida, en pocas horas, por SS y/o disfunción multiorgánica, mientras que otros pacientes que sobreviven a la fase hiperaguda, fallecen posteriormente como consecuencia del SDMO. Afortunadamente, otros presentaran una evolución favorable superando con éxito la sepsis.

En la actualidad, se sigue desconociendo el mecanismo intrínseco responsable de las distintas evoluciones observadas en la sepsis. Sin embargo, conocemos algunos factores que influyen en el pronóstico de la sepsis como el estado previo de salud del paciente, la gravedad del proceso de base y patologías asociadas que de alguna forma determinan el pronóstico de la sepsis. Estos factores pueden ser valorados por diferentes escalas de gravedad entre las que hay que destacar el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) <sup>2</sup> que

categoriza la probabilidad de muerte del paciente crítico a partir del análisis de una serie de variables que presenta el enfermo durante las primeras 24 horas del ingreso en la UCI.

No obstante, los mejores marcadores de la gravedad de la sepsis son la existencia de shock y la aparición precoz del SDMO. Como respuesta a la necesidad de clasificar la intensidad de la disfunción orgánica, se han desarrollado escalas de categorización de la disfunción multiorgánica, entre las que hay que destacar la diseñada por la European Society of Intensive Care Medicine en 1996, conocida como SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) <sup>3</sup> que categoriza la disfunción orgánica según el grado de alteración de la función de 6 órganos o sistemas (riñón, hígado, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, sistema nervioso central y sistema hematológico). La escala SOFA fue propuesta inicialmente para la sepsis (Sepsis-related Organ Failure Assessment) pero posteriormente se amplió al resto de los pacientes críticos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la sepsis es una respuesta inmunológica del huésped contra los microorganismos o productos derivados de ellos, y se caracteriza por un proceso inflamatorio sistémico en el que intervienen diversos mediadores inflamatorios que lesionarán finalmente a la célula endotelial. Esta respuesta inflamatoria frente a la infección, que inicialmente tiene propiedades defensivas, por mecanismos aún no del todo bien conocidos, puede adquirir un carácter incontrolable y ser la responsable, en los casos más graves, de la muerte del enfermo mediante el desarrollo de SS y SDMO refractarios.

El principal inductor de la respuesta inflamatoria sistémica es el lipopolisacárido (LPS) o endotoxina de la pared celular de las bacterias gramnegativas <sup>4</sup>. Además de la endotoxina se conocen otras proteínas de origen microbiano que son capaces de activar la respuesta inflamatoria. Entre ellas hay que destacar diversos componentes de la pared de las bacterias grampositivas (ácido lipoteicoico, peptidoglicano y muramil-dipépticos), las exotoxinas (exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, TSST-1 del síndrome de shock tóxico

estafilocócico, toxina eritrogénica del estreptococo grupo A, etc) y antígenos rickettsiales, víricos y fúngicos (lipoarabinomannan) <sup>5</sup>. Todos ellos tienen la capacidad de inducir la producción de mediadores proinflamatorios en distintas líneas celulares, especialmente en el sistema del monocito/macrófago.

Entre los diversos mediadores proinflamatorios hay que destacar las citocinas, y entre ellas el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL) 1 $\beta$ , la IL-6 y la IL-8. Frente al estímulo inflamatorio, se inducirá también una respuesta antiinflamatoria, principalmente mediada por la IL-10, capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias <sup>4</sup>.

En la actualidad se reconoce al endotelio como el órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica <sup>6</sup>. La endotoxina, ya sea de forma directa o de forma indirecta mediante la acción de las citocinas, es capaz de actuar en la célula endotelial, estimulando la inducción y la liberación de moléculas de síntesis endotelial entre las que hay que destacar el factor tisular (TF como acrónimo de su denominación en inglés, Tissue Factor), el inhibidor del factor tisular (TFPI como acrónimo de su denominación en inglés, Tissue Factor Pathway Inhibitor), el activador tisular del plasminógeno (t-PA como acrónimo de su denominación en inglés, Tissue Plasminogen Activator), el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI como acrónimo de su denominación en inglés, Plasminogen Activator Inhibitor), el factor de von Willebrand (FVW), la trombomodulina (TMD), el óxido nítrico (NO como acrónimo de su denominación en inglés, Nitric Oxide) y la endotelina (ET). Frente a los mediadores inflamatorios, el endotelio también responde presentado en su superficie las moléculas de adhesión. Sin embargo, éstas no han sido objeto de análisis en este estudio.

Como consecuencia de ello, la superficie endotelial pierde sus características anticoagulantes, profibrinolíticas y antiagregantes adquiriendo propiedades procoagulantes, antifibrinolíticas y proagregantes, que permitirán el depósito de fibrina en el lecho vascular de la



microcirculación. Este fenómeno se ha propuesto como la principal base fisiopatológica del SDMO <sup>7</sup>.

Se han diseñado numerosas estrategias terapéuticas basadas en la manipulación de las distintas fases de la respuesta inflamatoria, ya sea mediante la intervención en la respuesta a la endotoxina, o mediante la modulación de diversos mediadores inflamatorios y sustancias de origen endotelial <sup>8</sup>. Sin embargo, ninguno de ellas ha demostrado aún su eficacia, y en la actualidad, algunos todavía se encuentran en fase de investigación clínica.

La profundización en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria y de la función del endotelio en la disfunción multiorgánica de la sepsis debe contribuir, sin duda, al conocimiento exacto del papel de estos metabolitos y de las distintas interacciones que se establecen entre ellos, siendo base imprescindible para diseñar y mejorar nuevas estrategias terapéuticas que, actuando sobre ellos, tengan como objetivo la reducción de la mortalidad de la sepsis.

Si bien parte de esta tesis (diseño del estudio, selección de pacientes, extracción de las muestras sanguíneas, seguimiento clínico de los pacientes, determinación analítica de los mediadores objeto de estudio, análisis estadístico, interpretación de resultados y redacción inicial) se realizó durante el periodo 1996-2003, por circunstancias de obligaciones de tipo familiar, laboral, docente y adquisición de nuevas responsabilidades en otras áreas científicas no me ha sido posible terminar la redacción final de esta tesis. No ha sido hasta este año, en 2015, cuando por fin he podido culminar el proyecto iniciado en 1996. En aquel entonces estábamos en los inicios del conocimiento del endotelio como órgano diana de la sepsis. Actualmente, el conocimiento del comportamiento del endotelio en la SG sigue suscitando interés y debate y hasta la fecha no se ha desarrollado ninguna estrategia terapéutica eficaz que tenga como objetivo corregir de forma específica la alteración que el endotelio sufre durante la SG. Por otra parte, los resultados de este estudio siguen teniendo plena vigencia ya

que no se han publicados trabajos que analicen de forma específica el comportamiento global del endotelio en la SG con SDMO.

## 1.2. ACTUALIZACIÓN DE CONCEPTOS

La incidencia de la sepsis y de sus complicaciones como el SS y el SDMO es difícil de establecer ya que los diversos estudios que han analizado este aspecto han utilizado diferentes criterios para definir la sepsis. Sin embargo, sí podemos constatar que su incidencia ha experimentado un crecimiento muy importante en los últimos años. Las causas son múltiples y variadas: la longevidad de los pacientes, la patología asociada (como diabetes mellitus, cirrosis hepática, neoplasias, insuficiencia renal crónica y otras), el incremento del uso de técnicas invasivas, la administración de corticoides, de quimioterapia e inmunosupresores, los trasplantes de órganos, etc .

Los estudios realizados en la década de los ochenta probablemente infraestimaron la incidencia real de la sepsis. En 1990, el Center of Disease Control de Estados Unidos calculó que entre 1979 y 1987 aparecieron en EEUU 450.000 casos de sepsis por año causando la muerte de más de 100.000 personas. La incidencia de sepsis se incrementó de 73.6 por 100.000 pacientes en 1979 a 175.9 por 100.000 pacientes en 1989 <sup>9</sup>.

Estudios realizados a partir de los años noventa reflejan que la sepsis es una patología muy prevalente y con una incidencia que va aumentando de forma constante y sostenida, al igual que mantiene una elevada mortalidad. Un estudio realizado por Angus et al <sup>10</sup> en 1995 en los hospitales de 7 estados norteamericanos reveló que de las 6.621.559 hospitalizaciones realizadas durante ese año, 192.980 correspondieron a sepsis (2.9% de los ingresos hospitalarios). La incidencia de sepsis fue de 3.0 casos por 1.000 habitantes. Se estimó que en todo el país aparecían 751.000 casos de sepsis al año de los que el 51.1% requerían ingreso en UCI. La incidencia fue mayor en los niños menores a 1 año (5.3 casos por cada 1.000 niños menores de un año), disminuyó entre los niños de 5-14 años (0.2 casos), incrementando lentamente en la población adulta hasta alcanzar en la población de 60-64 años la cifra de 5.3

casos por cada 1.000 personas y experimentó un notable incremento en la población más anciana (26.2 casos por cada 1.000 personas con edad superior a 85 años). La mortalidad hospitalaria fue del 28.7 %, que supone más de 215.000 muertes al año en todo el país, igualando el número de muertes secundarias a infarto agudo de miocardio. La mortalidad también aumentó con la edad, desde un 10% en la etapa infantil hasta un 38.4% en los pacientes mayores de 85 años. Dado que tanto la incidencia como la mortalidad de la sepsis varía de forma muy importante en función de la edad del paciente, el crecimiento previsto de la población de la tercera edad en EEUU podría contribuir a un aumento en la incidencia de 1.5% por año, estimándose entre 934.000 y 1.110.000 los casos de sepsis anuales entre los años 2010-2020 respectivamente. También valoraron el coste, calculando que el gasto medio por caso de sepsis se elevó a 22.100 dólares, y que el gasto nacional total derivado de la sepsis ascendió a 16.7 billones de dólares. Martin et al <sup>11</sup> estudiando la epidemiología de la sepsis durante el periodo entre 1979 y 2000, también en EEUU, hallaron que el número de pacientes con sepsis por año aumentó de 164.072 en 1979 a 659.935 en el 2000 lo que supuso un incremento del 13.7% por año. La incidencia de sepsis se había incrementado de 82.7 casos por cada 100.000 habitantes a 240.4 casos por cada 100.000 habitantes (incremento anual del 8.7%).

En la década del 2000-2010 se confirmó esta evolución. En el periodo 2004-2009, también en Estados Unidos, Gaieski et al <sup>12</sup>, encontraron que en función de la metodología empleada para definir los casos de SG, la incidencia podía variar de 300/100.000 habitantes a 1.000 casos/100.000 habitantes con una mortalidad hospitalaria del 14.7% al 29.9% y que para el año 2009 se podían esperar más de 3.000.000 casos de SG y más de 350.000 muertes por SG. Independientemente del método utilizado, se pudo constatar un incremento anual de la incidencia del 13%.

Estudios realizados en Europa también han demostrado la alta incidencia de la sepsis así como el incremento de la misma <sup>13-15</sup>. En Europa se puede estimar una incidencia anual de

450.000 casos de SG, de los que un 55% evolucionan a SS con una mortalidad del 40% en SG con bacteriemia, un 50% en los casos de hipotensión relacionada con la sepsis, y un 70-90% en los casos de SDMO por sepsis. De estos datos, se dedujo que en Europa la sepsis es la responsable de la muerte de 150.000 pacientes al año. Sin embargo, Torrabadella et al <sup>16</sup> calcularon que la incidencia real de SG anual en los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Europeo (OCDE) no sería inferior a los 1,5 millones de casos, con una mortalidad de 500.000 pacientes al año, muy superior a las cifras estimadas.

En España se estima que la sepsis podría llegar a tener una incidencia de hasta 367 casos / 100.000 habitantes / año <sup>17</sup>. Otras fuentes calculan que se podrían producir hasta 74.000 casos de sepsis al año, de los que un 40% presentarían SS (29.600 casos) con una mortalidad de un 35% (25.900 casos). Sin embargo con los datos más recientes la cifra real sería muy superior, aproximadamente unos 118.500 pacientes al año<sup>16</sup>.

En un estudio reciente realizado en Cataluña <sup>18</sup>, se ha estimado que durante el periodo 2008-2012 se produjeron 82.300 casos de SG (20.228 de ellos solo en 2012), lo cual supone aproximadamente 16.100 casos/año. La mortalidad de la SG en Cataluña también fue alta, aproximadamente de un 21.7%, lo cual supone que en Cataluña durante el periodo 2008-2012 fallecieron por SG aproximadamente 17.801 personas; 3.984 en el año 2012.

La sepsis, que puede llegar a suponer el 11% de los ingresos de las UCI <sup>19</sup> y que puede aparecer hasta en un 49% de los pacientes ingresados en la UCI <sup>20</sup>, constituye la principal causa de muerte de los pacientes en estado crítico <sup>21</sup>. La mortalidad de la sepsis puede llegar a ser del 30%, aumentado a más del 40% si se desarrolla SS <sup>19</sup> y a más del 58% cuando existe disfunción de tres ó más órganos <sup>22</sup>.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y la aparición de nuevos tratamientos hicieron necesaria la unificación de la terminología de la propia sepsis y de sus

procesos asociados. Con este objetivo, en 1991, The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine realizó una conferencia de consenso en la que se establecieron nuevas definiciones de la sepsis y de sus procesos asociados <sup>23</sup>. Éstas se describen de forma detallada en la sección “Material y Métodos”.

Las definiciones introducidas como resultado de la conferencia de consenso han sido ampliamente utilizadas tanto en la práctica clínica habitual como en la investigación clínica sirviendo como criterio de selección de los pacientes sépticos en numerosos estudios y ensayos clínicos. En 2001 hubo una nueva iniciativa para revisar las definiciones con el objetivo de reflejar mejor el avance de los conocimientos en la fisiopatología de la sepsis <sup>24</sup>. La nueva conferencia de consenso fue esponsorizada por la Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society y la Surgical Infection Society. En ella se concluyó que si bien se consideraba que los conceptos de sepsis, SG y SS seguían siendo útiles y válidos para los investigadores y para los clínicos, estas definiciones no eran lo suficientemente precisas para la estratificación de la respuesta del huésped a la infección y para el pronóstico. Los criterios diagnósticos consensuados en 1991 para definir el SRIS eran excesivamente sensibles y poco específicos, por lo que se decidió ampliar los criterios a una serie de signos y síntomas que podrían reflejar mejor la respuesta clínica a la infección. Estos fueron los siguientes:

1. Infección: infección sospechada o documentada y alguno de los siguientes
2. Parámetros generales:
  - fiebre (temperatura central > 38.3°C).
  - hipotermia (temperatura central < 36°C).
  - frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto o >2 desviaciones estandard por encima del valor normal para la edad.
  - taquipnea > 30 respiraciones por minuto.
  - alteración del estado mental.

- edemas significativos o balance de fluidos positivo ( $> 20$  ml/kg en 24 horas).
- hiperglicemia (glucosa plasmática  $>110$  mg/dl) en ausencia de diabetes.

3. Parámetros inflamatorios:

- leucocitosis  $> 12.000$ /microl.
- leucopenia  $< 4.000$ /microl.
- desviación izquierda ( $>10\%$  de formas inmaduras).
- aumento de proteína C reactiva  $> 2$  desviaciones por encima del valor normal.
- aumento de procalcitonina  $> 2$  desviaciones por encima del valor normal.

4. Parámetros hemodinámicos:

- hipotensión arterial (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg, presión arterial media  $<70$  mmHg o reducción de más de 40 mmHg de la presión arterial sistólica).
- saturación venosa mixta  $>70\%$ .
- índice cardíaco  $> 3.5$  l/min/m.

5. Parámetros de disfunción orgánica:

- hipoxemia ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ ).
- oliguria (gasto urinario  $< 0.5$  ml/kg/h como mínimo 2 horas), aumento de creatinina  $\geq 0.5$  mg/dl.
- alteraciones de la coagulación (INR  $> 1.5$  o aTTP  $> 60$ sg).
- íleo.
- trombopenia ( $< 100.00$  plaq/microl).
- hiperbilirrubinemia (bilirrubina total  $> 4$ mg/dl).

6. Parámetros de perfusión tisular:

- hiperlactacidemia (> 3 mmol/l).
- retraso del relleno capilar (> 2sg), livideces.

Ambas definiciones, las del 1991 y las 2001, tienen una alta sensibilidad pero baja especificidad <sup>25</sup>. Comparada con la definición de 1991, la de 2001 es más sensible pero menos específica, ya que los criterios añadidos en 2001 no son específicos de sepsis. A pesar de los esfuerzos realizados, el diagnóstico de sepsis sigue siendo difícil y complejo pues otras patologías pueden tener una presentación clínica y analítica similar e incluso idéntica. Se hace necesario, por tanto, revisar las definiciones actualmente vigentes <sup>26</sup>. En este sentido, un grupo multidisciplinar (Sepsis Redefinitions Task Force, European Society of Critical Care Medicine and Society of Critical Care Medicine) está actualmente trabajando para consensuar la llamada Definición "San Francisco" que esperamos salga publicada en 2016.

### **1.2.1. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)**

En 1991, la Conferencia de Consenso de la The American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine <sup>23</sup> propuso un nuevo término, el "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (SRIS), para describir el proceso inflamatorio sistémico que se desencadena como respuesta tanto a noxas infecciosas como no infecciosas.

Además de la infección, varios procesos han sido identificados como inductores de la respuesta inflamatoria sistémica. Entre ellos cabe destacar la pancreatitis aguda, el politraumatismo, las quemaduras extensas, el shock hemorrágico, la isquemia y algunos procesos inmunológicos.

Aunque es probable que la respuesta inflamatoria sistémica inducida por procesos no infecciosos presente diferencias cualitativas y cuantitativas en la activación de la



cascada de los mediadores inflamatorios y de los productos derivados del endotelio, el resultado final parece ser el mismo: el shock y la disfunción orgánica. Sin embargo, clínicamente pueden llegar a ser indistinguibles. La interrelación entre la infección, sepsis, los diversos estímulos inductores y el SRIS se describe en la figura 1.

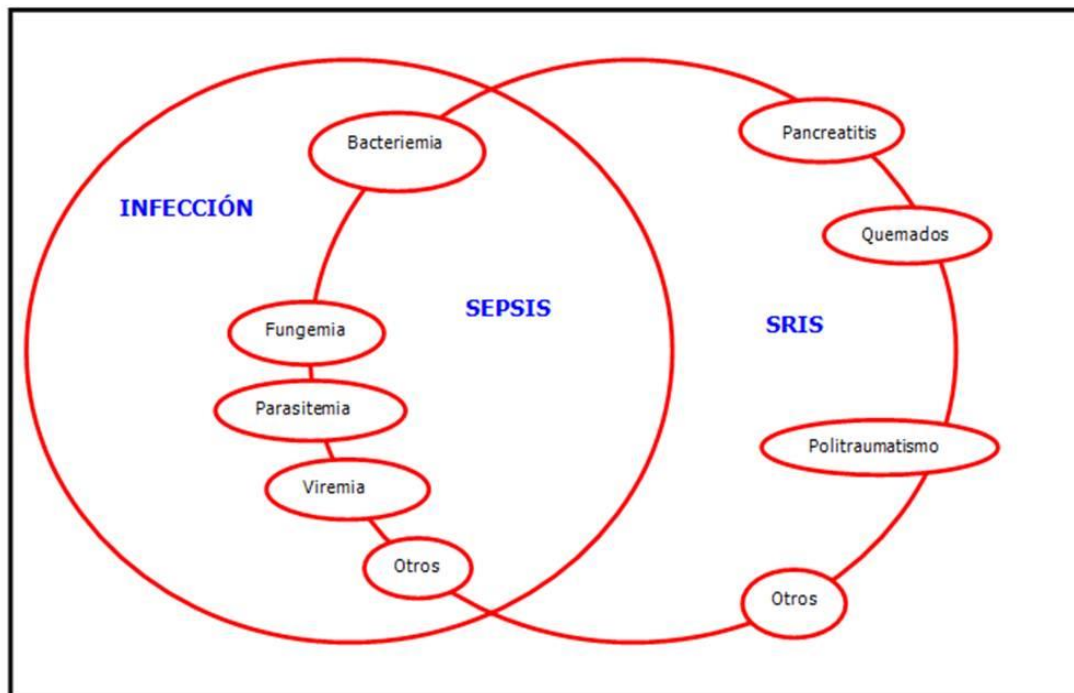


Figura 1. Interrelación entre la infección, sepsis y el SRIS (adaptado de Members of The American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ Failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-847).

El término SRIS, aunque es muy sensible <sup>25,27-28</sup>, resulta poco específico para la identificación de los pacientes con sepsis. Varios estudios han evidenciado que la incidencia de SRIS en los enfermos críticos es muy alta, desde el 68% de la serie de Rangel - Frausto et al <sup>29</sup> hasta el 87% del estudio SOAP <sup>30</sup> o el 93% de la serie de Pittet et al <sup>31</sup>. Sin embargo, su mayor utilidad consiste en su alta sensibilidad para la identificación de pacientes con riesgo elevado de desarrollar sepsis, SG, SS y SDMO. La respuesta inflamatoria se presenta como un proceso dinámico con una continuidad entre sus diversas fases. La fase inicial, el SRIS, evolucionará hacia fases más avanzadas como la sepsis, la SG, el SS y el SDMO <sup>32</sup>. Rangel-Frausto et al <sup>29</sup>

describieron que el 26% de los pacientes con SRIS desarrollan sepsis, el 18% presentan SG y el 4% SS.

### 1.2.2. SEPSIS

Desde hacía muchos años, sepsis e infección se habían aceptado como términos sinónimos, dada la asociación de la sepsis con la infección. Sin embargo, en 1991 esta consideración se modifica y se define la sepsis como la respuesta sistémica a la infección, entendiendo ésta como la presencia de microorganismos o sus productos tóxicos en el organismo <sup>22</sup>. Esta definición lleva implícitos 3 importantes conceptos:

1. Que la sepsis es la respuesta inmunológica del huésped a la agresión más que un efecto directo del microorganismo agresor, siendo esta respuesta por definición, desmesurada y lesiva para el huésped.
2. Qué esta reacción inflamatoria sistémica es inducida por la infección. Por lo tanto, si no se puede identificar la infección no es posible hablar de sepsis.
3. Que no es preciso el aislamiento del agente causal, aunque si disponer de evidencias de la existencia de una infección que induzca la respuesta inflamatoria sistémica.

La incidencia de la sepsis en los pacientes críticos es muy alta, y varía en función de las series entre el 4,5 % y el 49% <sup>29,31</sup>, siendo más frecuente en el sexo masculino y en los pacientes de edad avanzada <sup>33-35</sup>. La sepsis se asocia a una elevada mortalidad, que varía ampliamente en función de las series pero que puede llegar al 50% <sup>36-38</sup>. La mortalidad se correlaciona directamente con la edad del paciente <sup>34-35</sup>.

### 1.2.2.1 Microbiología

Cualquier microorganismo patógeno es capaz de inducir la aparición de la respuesta inflamatoria sistémica, pero entre ellos hay que destacar especialmente a las bacterias y en menor importancia a los hongos (que pueden representar el 0.8-20% en función de los estudios), ya que la presencia de otros microorganismos (parásitos y virus) es prácticamente nula en las series <sup>39-40</sup>.

La sepsis y sus complicaciones se han relacionado clásicamente con las bacterias gramnegativas <sup>41</sup>, aunque en los últimos años la sepsis por grampositivos está adquiriendo mayor importancia, debido fundamentalmente a las infecciones nosocomiales y a los tratamientos antibióticos utilizados.

Entre las bacterias gramnegativas hay que destacar *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Proteus spp*, *Pseudomonas spp* y *Bacteroides spp*. Las bacterias grampositivas que se aíslan con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus plasmocogulasa negativo*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus spp* <sup>39</sup>.

Aunque inicialmente se consideraba que existían diferencias entre las alteraciones hemodinámicas asociadas a las infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, Ahmed et al <sup>42</sup> demostraron que la respuesta hemodinámica es similar para ambos tipos de infección. Actualmente se sabe que la sepsis se presenta desde el punto de vista clínico de forma idéntica con independencia de que el

microorganismo causal sea un gramnegativo o grampositivo <sup>40</sup>, aunque últimamente se ha evidenciado una mayor mortalidad en la sepsis por grampositivos.

También hay que destacar la infección polimicrobiana cuya incidencia oscila, en función de las series, entre el 6% y el 55% y se asocia a una alta mortalidad <sup>42-43</sup>.

En algunos pacientes el diagnóstico de la infección se realiza por criterios clínicos con identificación de un foco infeccioso aunque la investigación microbiológica resulta negativa. Es la denominada sepsis con cultivos negativos, cuya frecuencia no es despreciable, alcanzando en la serie de Ani et al el 62% de todas las sepsis <sup>44</sup>. Por otra parte, en ocasiones el origen del foco de sepsis no se puede identificar; es la sepsis de origen desconocido que en algunos estudios, como el de Leibovici et al aparece hasta en un 20% de los casos con una mortalidad del 50% <sup>45</sup>.

#### **1.2.2.2. Foco de infección**

La distribución de los focos de infección varía en función de la población estudiada. Tradicionalmente las infecciones de origen respiratorio y las de origen intraabdominal han sido las causas más frecuentes de sepsis, seguidas de las infecciones urinarias.

Prácticamente la mitad de las infecciones son de origen nosocomial, adquiriéndose fundamentalmente en la UCI o en las Unidades de Reanimación Postquirúrgica. En la UCI, los focos

infecciosos más frecuentes son las infecciones respiratorias (40%) y abdominales (31%), seguidas de las infecciones urinarias (11%), las infecciones de partes blandas (8%) y de catéter (3%); otros focos no representan más del 7% <sup>40</sup>.

Esta distribución característica de la UCI difiere de las descritas en las Unidades de Reanimación donde predominan las infecciones de origen abdominal (30%) y las pulmonares (29%), seguidas de la infección por catéter (18%) y de las infecciones urinarias (11%) <sup>42</sup>. Esta última distribución del foco infeccioso es muy similar a las halladas en otras áreas hospitalarias en las que infecciones abdominales y pulmonares son las que predominan (33% y 17% respectivamente) pero que sin embargo, las infecciones urinarias (17%) y las infecciones de partes blandas (11%) se hallan en mayor proporción <sup>46</sup>.

La presencia de un determinado foco de infección puede influir en la gravedad y pronóstico de la sepsis, dado que no todos los focos infecciosos desarrollan con la misma frecuencia bacteriemia, sepsis y SG. La sepsis de origen urinario tiene menor morbimortalidad que el resto de las sepsis. Las sepsis que cursan con mayor mortalidad son las que tienen como origen un foco respiratorio o abdominal (55% y 45% de mortalidad respectivamente) mientras que las sepsis urinarias se acompañan de una mortalidad menor (21%) <sup>40</sup>. La sepsis de origen desconocido se asocia a una elevada mortalidad, alcanzando cifras del 50% <sup>44</sup>.

### 1.2.3. BACTERIEMIA

Si bien se ha considerado a la bacteriemia como la característica fundamental de la sepsis, actualmente se acepta que el aislamiento de microorganismos en sangre no es imprescindible para el diagnóstico de sepsis <sup>24</sup>. Por otra parte, tampoco se considera que formen parte de la misma entidad la bacteriemia y la sepsis con hemocultivos positivos, pues ésta última, denominada sepsis bacteriémica, además de la presencia de microorganismos viables en sangre, presenta las características clínicas y fisiopatológicas de la sepsis.

El término “septicemia”, en relación a las manifestaciones sépticas asociadas a una infección en la sangre, ha sido abandonado y reemplazado por las nuevas definiciones <sup>23-24</sup>.

La incidencia de bacteriemia en la sepsis varía entre el 22% y el 32% según las series <sup>34, 40, 47</sup>. La edad, el foco infeccioso intraabdominal, pulmonar, neuromeningeo o la coexistencia de diversos focos infecciosos han sido reconocidos como factores de riesgo independientes para la aparición de SG durante la bacteriemia <sup>46</sup>.

La ubicación del paciente se relaciona con el foco de bacteriemia. Mientras que en las salas de hospitalización convencionales el origen más frecuente de la bacteriemia es el urinario (21-25%), seguido del abdominal (12-18%), del respiratorio (11-16%) y de los catéteres (11-16%) <sup>48</sup>, en los pacientes de UCI, el foco identificado más frecuente es el catéter (35%) seguido del respiratorio (9.9%), del abdominal (9%), de las heridas quirúrgicas (8.1%) y del urinario (3.6%) <sup>49</sup>. En ambos casos, la bacteriemia de origen desconocido aparece de forma frecuente (14% y 27% respectivamente), siendo en los pacientes críticos la segunda causa de bacteriemia.

#### 1.2.4. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

La sepsis y sus complicaciones, el SS y el SDMO, se manifiestan como un fenómeno que presenta una continuidad clínica y fisiopatológica. La fase inicial, la infección, puede evolucionar a sepsis y esta fase de sepsis puede progresar a SG, SS y SDMO. Este proceso continuo adquiere, a medida que progresa, un mayor grado de gravedad que influye sobre el pronóstico de forma independiente.

La progresión de SRIS a sepsis y de sepsis a SS quedó bien definida por Rangel-Frausto et al <sup>29</sup>, quienes hallaron que entre los pacientes con SS y hemocultivos positivos, el 71% habían sido clasificados previamente como sepsis, SG o SRIS y que el 58% de los pacientes clasificados como SG, previamente habían sido categorizados como sepsis o SRIS. Además la incidencia de la bacteriemia también aumentó con la progresión clínica: el hemocultivo fue positivo en el 17% de los pacientes con sepsis, en el 25% con SG y en el 69% de los pacientes con SS. La incidencia de sepsis fue del 26%, de SG del 18% y de SS del 4%.

El SS se caracteriza por una disfunción circulatoria aguda asociada a sepsis y se define como aquella sepsis que se acompaña de hipotensión a pesar de una adecuada resucitación con líquidos, asociada a alteraciones de la perfusión tisular que pueden incluir pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria o alteración del nivel de conciencia <sup>23-24</sup>. Es importante considerar que los pacientes que están recibiendo tratamiento inotrópico o vasoconstrictor pueden no estar hipotensos dependiendo del momento en el que se valoran las alteraciones de la perfusión.

También se han introducido otros términos relacionados con el SS como el **shock refractario** para describir la forma más grave de disfunción circulatoria en la que el paciente se mantiene hipotenso a pesar de todas las medidas terapéuticas aplicadas, o el **estado de SS** en él que no se logra identificar el foco de infección <sup>50</sup>.

La mortalidad del SS es muy elevada, y oscila entre el 40% y el 80%<sup>29,33-34, 40, 50-52</sup>, siendo superior en los casos en los que no es posible documentar la infección<sup>50</sup>.

### **1.2.5. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO)**

El fracaso multiorgánico (FMO) se describió inicialmente en los años 70 en el contexto de pacientes quirúrgicos. El avance en las técnicas y en las medidas de reanimación y de soporte de los pacientes críticos permitió la supervivencia a enfermedades hasta entonces letales y se pudo constatar la aparición de un fracaso funcional sucesivo de varios órganos o sistemas que constituía una secuela de patologías como el SS, la pancreatitis aguda, el politraumatismo, las quemaduras extensas, las roturas de aneurismas de grandes arterias, etc. Desde entonces han aparecido diversos términos como “fallo multiorgánico” o el “fallo orgánico de múltiples sistemas” para describir la misma entidad.

Se prefiere el término de “disfunción” al de “fallo”. El término “disfunción” expresa una naturaleza más dinámica en contraposición al de “fallo”, término dicotómico que únicamente contempla la ausencia o la presencia, sin posibilidad de estadios intermedios. Sin embargo, el término de “fallo” sigue utilizándose pero limitado para especificar una fase más avanzada de la disfunción orgánica caracterizada por la claudicación del órgano o sistema.

En 1991 se propuso el término “síndrome de disfunción multiorgánica” (SDMO)<sup>23</sup> para describir un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de una disfunción progresiva, pero potencialmente reversible, de dos ó más órganos o sistemas, inducida por distintos estímulos, entre los que se incluye la sepsis. Por tanto, el SDMO quedó definido como la existencia de alteraciones de la función orgánica en un paciente con enfermedad aguda y en él que la homeostasis no puede ser mantenida sin ayuda.



El SDMO puede desarrollarse por dos vías distintas, aunque no exclusivas, y en función de ellas se distinguen dos tipos de SDMO. El **SDMO primario** es el resultado de un insulto directo sobre el órgano o sistema en el que aparece la disfunción. Este insulto directo causa una respuesta inflamatoria que se localiza, por lo menos inicialmente, en el órgano o sistema afectado. El **SDMO secundario** es el resultado de la respuesta del huésped contra la agresión y se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica que afecta a órganos y sistemas lejanos al insulto inicial.

El SDMO se considera como la complicación final de enfermedades críticas, siendo la sepsis su principal mecanismo iniciador, y constituye un claro ejemplo del aforismo de Osler, en el sentido de que los pacientes fallecen habitualmente de complicaciones de la enfermedad y no por la enfermedad en si misma.

En la actualidad, el SDMO sigue siendo la principal causa de muerte de los pacientes críticos, siendo responsable del 50-80% de todas las muertes <sup>1, 35, 52</sup>. Su incidencia es variable, dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados pero se calcula que puede aparecer hasta en un 60% de los pacientes de UCI <sup>53</sup>.

La mortalidad del SDMO es muy alta, oscilando entre el 30 y el 100% y depende del número de órganos o sistemas que disfuncionan. Cuando la disfunción se produce en tres ó más órganos o sistemas la mortalidad puede llegar a ser del 90-100 % <sup>34,54</sup>.

Los órganos o sistemas que mejor describen la disfunción orgánica son el sistema circulatorio, el aparato respiratorio, el hígado, el sistema nervioso central, el riñón, la hemostasia y el sistema gastrointestinal <sup>55</sup>.

Bajo estas premisas, en 1994, la European Society of Intensive Care Medicine organizó en París una Conferencia de Consenso para crear una escala de valoración y

cuantificación de la disfunción orgánica <sup>3</sup>. Esta escala, denominada SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) evaluaba la disfunción de 6 órganos o sistemas: el respiratorio mediante el cociente  $PaO_2/FiO_2$ , la coagulación mediante la cifra de plaquetas, el hígado con la cifra de bilirrubina, el sistema cardiovascular mediante la hipotensión y el soporte con fármacos inotrópicos y vasoconstrictores, el sistema nervioso central mediante la escala Glasgow Coma Score y el sistema renal mediante la cifra de creatinina. En esta escala se consideró disfunción orgánica como aquel órgano cuya alteración presentaba una puntuación entre 1 y 2 puntos, mientras que la puntuación de 3 ó de 4 definió el fallo orgánico <sup>55</sup>. El SOFA, que inicialmente fue creado para valorar la disfunción orgánica de la sepsis, posteriormente fue validado para describir la disfunción orgánica de procesos no infecciosos y desde entonces se prefiere el término de “Sequential Organ Failure Assessment” <sup>55, 56-57</sup>. Dentro del SOFA, se propusieron también 2 conceptos más: el “delta SOFA Score” que describe la disfunción orgánica desarrollada desde la presentación inicial hasta la máxima disfunción orgánica y el “SOFA máximo” para evaluar la máxima disfunción orgánica desarrollada por el paciente. Ambos conceptos se han mostrado útiles en la valoración de la evolución del SDMO <sup>22, 55, 58</sup> (la escala SOFA se describe en el anexo 2).

Desde 1992 han aparecido otras escalas de cuantificación del SDMO, entre los que destacan la escala Brussels <sup>59</sup>, la escala MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) <sup>60</sup>, la escala LOD (The Logistic Organ Dysfunction System) <sup>61</sup> y la escala Acute Organ Failure Score <sup>62</sup>. A diferencia del SOFA, estas escalas tienen un carácter más predictivo de la mortalidad que descriptivo de la severidad de la disfunción.

Las disfunciones orgánicas más frecuentes en los pacientes críticos son la cardiovascular y la pulmonar (24% y 22% respectivamente) <sup>22</sup>. La disfunción neurológica también es muy frecuente (21%). Menos frecuentes son la disfunción hematológica (18%), la renal (18%) y la hepática (3%).

Moreno et al, en un estudio realizado sobre 1.449 pacientes críticos describieron la secuencia de aparición del SDMO<sup>58</sup>. La primera disfunción en aparecer fue la neurológica; en las primeras 24-48 desde el inicio de la sepsis. La disfunción hepática fue la que se presentó de forma más tardía, a partir del cuarto día desde el inicio de la sepsis. La disfunción circulatoria, pulmonar, renal y de la coagulación suelen aparecer al mismo tiempo; a partir del 2º día del inicio de la sepsis. Sin embargo, en un subestudio del estudio SOAP<sup>20</sup> recientemente publicado, Sakr et al<sup>22</sup> describieron otro patrón de secuencia de aparición de la disfunción orgánica. Al ingreso en UCI, el 57% de los pacientes presentaron como mínimo una disfunción orgánica, siendo las más frecuentes la disfunción cardiovascular (24%) y la respiratoria (22%). Un 15% de los pacientes desarrollaron disfunción multiorgánica durante su ingreso en UCI, siendo la disfunción respiratoria (43%) y la renal (36%) las más prevalentes. La combinación de disfunción respiratoria y cardiovascular fue la más frecuente al ingreso en UCI (9%) y durante el ingreso en UCI (25%).

#### **1.2.6. ENDOTELIO VASCULAR**

A mediados del siglo XIX se propuso que la capa de células que revestían los vasos sanguíneos presentaba una actividad bioquímica que participaba específica y activamente en el mantenimiento de la fluidez de la sangre. Sin embargo, el endotelio permaneció en el terreno de lo desconocido durante más de 100 años, periodo en él que se consideró que estas células eran bioquímicamente inertes. Según el concepto más aceptado en esa época, la principal función de estas células era la de barrera física, impidiendo que los constituyentes de la sangre se escaparan o interactuaran con las paredes de los vasos<sup>63</sup>.

Desde principios de los años 70, y gracias a diferentes investigaciones sobre el endotelio, se ha revisado completamente el concepto de las funciones fisiológicas de las células endoteliales obteniéndose datos sobre los mecanismos bioquímicos que subyacen a las mismas. En la actualidad se conoce que el endotelio es, en efecto, metabólicamente activo y

que tiene la capacidad de responder a diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Entre las funciones de este tejido se incluye el mantenimiento de la hemostasia y de la fluidez de la sangre pero, además, el endotelio desempeña un papel clave en la regulación de la presión arterial y participa de forma fundamental en los mecanismos inflamatorios <sup>64-68</sup>.

Las células endoteliales mantienen un delicado balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación, la adhesión de células sanguíneas y la no adhesión de las mismas, la anticoagulación y la procoagulación. Por diversos mecanismos, el endotelio es capaz de controlar el tono vasomotor, mantener la fluidez de la sangre e intervenir en las respuestas inflamatorias e inmunológicas.

Por todo ello, el endotelio, en condiciones fisiológicas, se caracteriza fundamentalmente por sus propiedades antitrombóticas, anticoagulantes, profibrinolíticas y antiplaquetares. Como consecuencia de la estimulación por varias citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 y otros mediadores inflamatorios como el complemento activado, estas propiedades endoteliales se ven profundamente alteradas. Esta transformación endotelial se conoce como activación del endotelio y se caracteriza por una superficie endotelial procoagulante, por la expresión de moléculas de adhesión y por la producción de mediadores inflamatorios y agentes vasoactivos <sup>65-67</sup>.

#### **1.2.6.1. Anatomía de la pared vascular**

El análisis pormenorizado de las distintas estructuras de la pared vascular escapa a la intención de esta tesis. Es por ello por lo que a continuación se describe de forma simple y resumida la anatomía de la pared arterial.

Las paredes arteriales se componen esencialmente de tres capas concéntricas denominadas túnicas, que se distinguen por su situación en túnica interna, túnica media y túnica externa: la túnica interna es de naturaleza endotelial; la túnica media es musculoelástica; la túnica externa o adventicia es conjuntiva.

La túnica interna está constituida por el endotelio y por el subendotelio. El endotelio es una capa de células endoteliales que forman la superficie interna de todos los vasos sanguíneos. En el adulto, la masa neta de endotelio equivale al 1% de la masa corporal y tiene una superficie de aproximadamente 5.000 m<sup>2</sup>. Las células endoteliales están en contacto con una superficie impermeable denominada subendotelio que se caracteriza por una matriz muy organizada de moléculas como colágeno, elastina, fibronectina, laminina, glicosaaminoglicanos, trombospondina, vibronectina y FVW<sup>69</sup>.

Las arteriolas, que preceden inmediatamente a los capilares, difieren de éstos en que poseen una capa muscular contráctil, que según las necesidades, puede activar o moderar la circulación disminuyendo o dejando ampliamente abierto el diámetro del vaso.

Las arterias de pequeño y mediano calibre, también denominadas arterias de tipo muscular, se caracterizan por un considerable desarrollo de los elementos contráctiles de la túnica media. Sin embargo, las formaciones elásticas están relativamente reducidas.

Las arterias de grueso calibre o arterias de tipo elástico tienen como característica especial el predominio en la túnica media de las formaciones elásticas, de ahí su nombre de arterias elásticas.

#### **1.2.6.2. Funciones del endotelio**

Las funciones que desempeña el endotelio pueden ser clasificadas en activas y pasivas. Las funciones activas incluyen la regulación del tono vasomotor, la liberación de sustancias procoagulantes, anticoagulantes, profibrinolíticas, antifibrinolíticas y la producción de diversos factores de crecimiento. Las funciones pasivas son la regulación de la permeabilidad endotelial y el control de la adhesión al endotelio de células circulantes, especialmente leucocitos y plaquetas<sup>64-68</sup>.

##### *1.2.6.2.1. Función vasomotora*

Solo recientemente el endotelio ha sido reconocido como el principal regulador del flujo sanguíneo regional y de la resistencia vascular.

Esta función se realiza mediante la secreción de diversas sustancias humorales que ejercen su acción localmente, induciendo vasodilatación o vasoconstricción. Las sustancias vasodilatadoras incluyen la prostaciclina, otros eicosanoides, el NO, la adenosina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Las sustancias vasoconstrictoras son el

tromboxano, la ET, la angiotensina II y el factor vasoconstrictor derivado del endotelio.

#### 1.2.6.2.2. *Coagulación*

El endotelio juega un papel muy importante en la fisiopatología de la coagulación intravascular. Este papel tan relevante se realiza a través de su intervención sobre 4 procesos independientes entre sí pero estrechamente relacionados: la participación tanto en la vía extrínseca como en la vía intrínseca de la coagulación, la inhibición de sustancias procoagulantes, la regulación de la fibrinólisis y la producción de sustancias tromboreguladoras.

El punto final común de ambas vías de activación de la coagulación es la generación de trombina, que actuará sobre el fibrinógeno, induciendo la formación de un coágulo estable de fibrina. Las vías de activación de la coagulación y las interrelaciones entre ellas se muestran en la figura 2.

##### 1.2.6.2.2.1. *Actividad procoagulante*

El endotelio participa en esta cascada mediante la producción de diversos factores entre los que hay que destacar el quininógeno de alto peso molecular, el factor VIII y el TF. Por otra parte, el endotelio dispone de locus de unión para el quininógeno de alto peso molecular, y para los factores VII, VIII, IX, IXa, X, y Xa.

Actualmente se sigue reconociendo al TF como el principal responsable de la activación de la coagulación en la sepsis <sup>70-73</sup>.

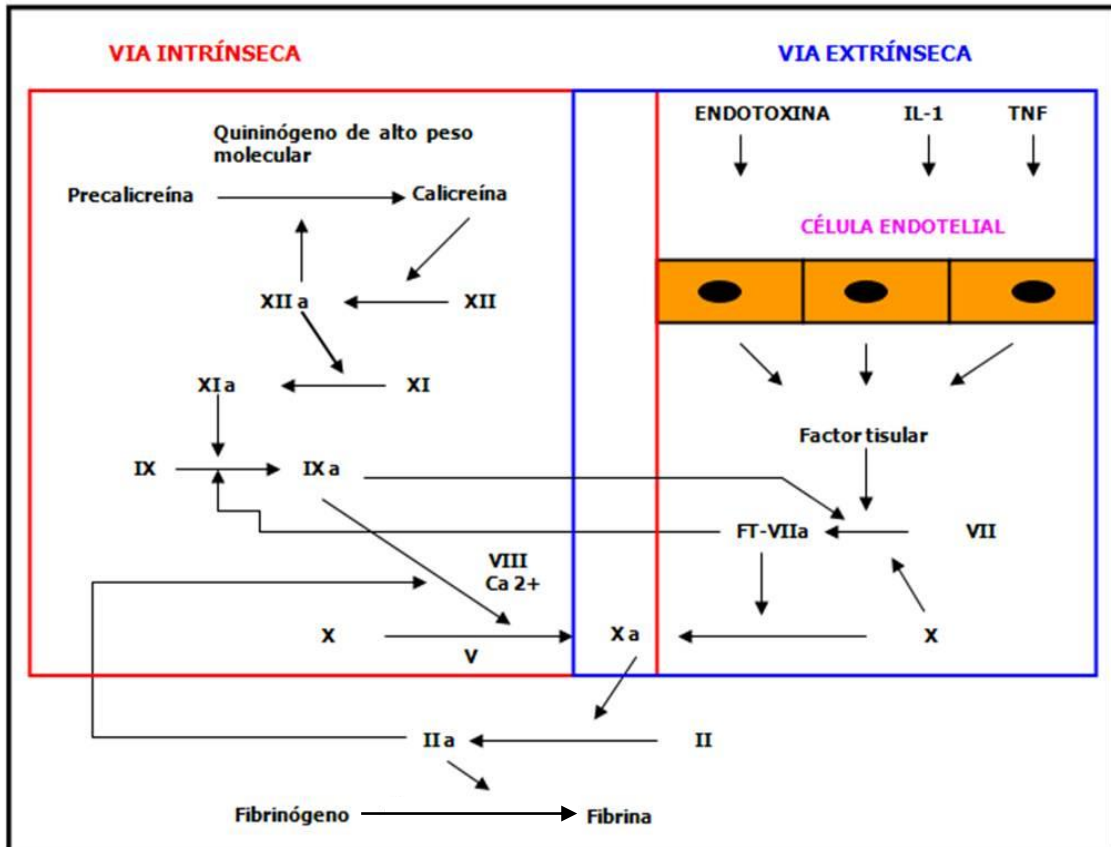


Figura 2. Vías de activación de la coagulación e interrelación entre ellas. FT: Factor Tisular

#### 1.2.6.2.2.2. Actividad anticoagulante

La función básica de barrera del endotelio es impedir la exposición del TF a factores procoagulantes intravasculares como el factor VIIa, y prevenir la exposición de las plaquetas a sustancias proagregantes



del subendotelio como el colágeno y el FVV. Además, las células endoteliales producen y expresan en su superficie celular pequeñas cantidades de un proteoglicano; heparan sulfato, que tiene la capacidad de localizar e incrementar la actividad intrínseca de la antitrombina III y de la lipoproteína asociada al inhibidor de la coagulación (LACI), actualmente conocida como TPFI <sup>67,74-75</sup>.

#### 1.2.6.2.2.3. Vía de la Proteína C

La inhibición de las proteínas procoagulantes por parte del endotelio se realiza a través de la vía de la proteína C (PC), que es junto a la antitrombina III y el TFPI, el principal anticoagulante fisiológico del organismo <sup>76-81</sup>.

La vía de la PC es un mecanismo autorregulador que incluye la PC, la proteína S y la TMD <sup>77,81</sup>. La PC se activa por la trombina, y la PC activada (PCA) inhibe el factor Va y el VIIIa. La activación de la PC por la trombina se potencia por la TMD, una proteína de síntesis endotelial <sup>81</sup>. La actividad de la PC se magnifica por la proteína S, proteína que también tiene un origen endotelial <sup>78</sup>. Además, la unión de PC al receptor endotelial de la PC descrito por Esmon et al <sup>82</sup> también aumenta la activación de la PC por el complejo trombina-TMD <sup>81-83</sup>.

La TMD, glicoproteína que está presente en la superficie de las células endoteliales, además de activar a la PC, también es capaz de neutralizar a la trombina formando un complejo con ella que será internalizado y degradado en el interior de la célula endotelial, disminuyendo de esta forma la concentración de trombina circulante <sup>81,84</sup>.

La PC potencia la actividad fibrinolítica de la superficie de la célula endotelial mediante la formación de complejos con el PAI tipo 1 (PAI-1) <sup>79,85-86</sup>. De esta forma la PCA también adopta características funcionales profibrinolíticas.

La PCA también presenta propiedades antiinflamatorias derivadas de la generación de trombina. Además, la PCA es capaz de inhibir la activación de los monocitos por la endotoxemia, y disminuir las concentraciones de algunos mediadores inflamatorios como IL-6 <sup>68, 73, 77-81</sup>.

#### 1.2.6.2.2.4. Fibrinólisis

El endotelio también participa en la regulación de la fibrinólisis por diversos mecanismos <sup>65-67, 71, 73, 75, 87</sup>.

El plasminógeno se une a la célula endotelial modificando su estructura, pasando de su forma glu-plasminógeno (extremo terminal con ácido glutámico) a una forma lis-plasminógeno (extremo terminal con lisina) de activación más eficiente.

Sin embargo, la principal función del endotelio en la fibrinólisis es la síntesis y secreción de activadores e inhibidores del plasminógeno <sup>65-67</sup>. Entre los activadores cabe destacar el t-PA y el activador tipo urokinasa del plasminógeno (u-PA). Ambos se liberan como una molécula de una sola cadena denominada sct-PA y scu-PA, que se adsorben muy bien a la fibrina. Por la acción proteolítica de la calicreína, el sct-PA se convierte en una molécula de dos cadenas denominadas tct-PA. El scu-PA por la acción proteolítica de la calicreína y de la plasmina se transforma en una molécula de dos cadenas denominada tcu-PA o urokinasa.

El plasminógeno, una vez activado por el t-PA o por el u-PA se transforma en plasmina, la cual es capaz de actuar sobre otras moléculas de glu-plasminógeno convirtiéndolo en lis-plasminógeno que se transformará en plasmina.

La plasmina efectúa la proteólisis del fibrinógeno, de la fibrina y del factor V, VIII, IX y X. Como

consecuencia de la lisis del fibrinógeno y de la fibrina aparecen los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno que interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina e inducen una importante depresión de la función plaquetar. Estos dos mecanismos junto con la lisis por la plasmina de los factores de la coagulación, son los responsables de la diátesis hemorrágica.

Entre los inhibidores hay que destacar el PAI. Se han descrito varios tipos de PAI: el PAI-1, PAI-2, PAI-3 y PAI-4. De ellos el más importante es el PAI-1. Se han encontrado una gran variedad de agentes que estimulan su producción a nivel de las células endoteliales, entre los que hay que destacar la trombina, endotoxina, IL-1 y TNF $\alpha$  <sup>67</sup>. La trombina, además de estimular la producción y liberación de PAI-1, también aumenta la liberación de t-PA, pero la producción de PAI-1 es mayor que de t-PA. El PAI-1 inhibe el sct-PA, el tct-PA y el tcu-Pa pero no al scu-PA.

El sistema de la fibrinólisis se describe en la figura 3.

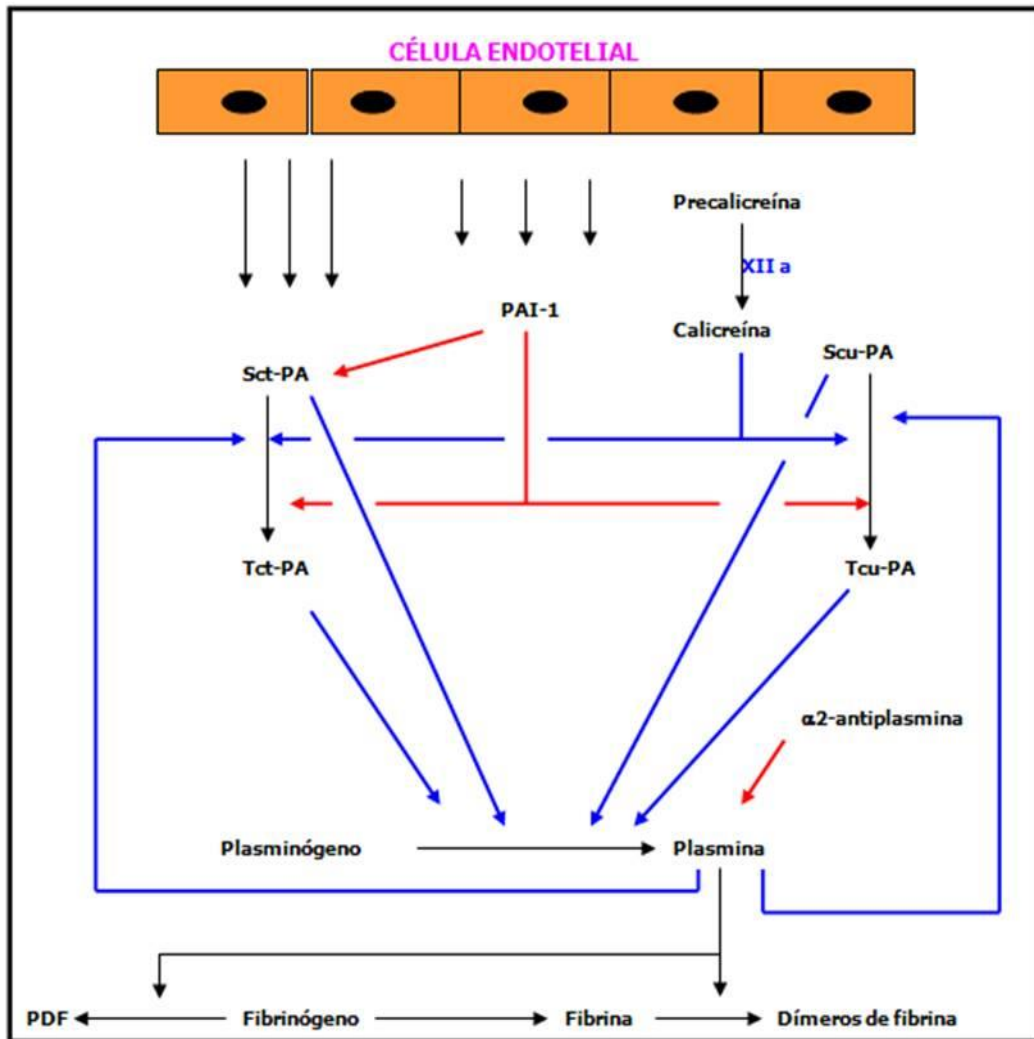


Figura 3. Sistema de la fibrinólisis. Sct-Pa: Activador tisular del plasminógeno de cadena simple. Tct-PA: Activador tisular del plasminógeno de dos cadenas. Scu-PA: Activador tipo urokinasa del plasminógeno de cadena simple. Tcu-PA: Activador tipo urokinasa del plasminógeno de dos cadenas. PDF: Productos de degradación del fibrinógeno. Las flechas azules indican acción activadora y las rojas acción inhibitoria.

El endotelio es el origen de sustancias tromboregulatoras que pueden ser definidas como sustancias fisiológicas que regulan las fases más precoces de la formación del trombo.

Las diversas moléculas de origen endotelial identificadas como tromboreguladoras se pueden clasificar en tres grupos.

Un primer grupo son los eicosanoides, y entre ellos hay que destacar la prostaciclina, que actúa como un antiagregante plaquetario, y el tromboxano, cuya función es la proagregación plaquetaria<sup>67</sup>. Del delicado balance que se establece entre ambas sustancias dependerá el control de la reactividad plaquetaria en la superficie de las células endoteliales.

El segundo grupo es el NO<sup>87-88</sup>, cuya principal función hemostática es la inhibición de la adhesión, activación y reclutamiento de las plaquetas.

El tercer grupo corresponde a las ectonucleotidasas de la superficie endotelial que metabolizarían el ADP inhibiendo el reclutamiento plaquetario, y aumentarían la formación de adenosina con la subsiguiente elevación de los niveles de AMPc de las plaquetas, inhibiendo también la reactividad plaquetaria<sup>89</sup>.

#### 1.2.6.2.4. *Inmunología e inflamación*

El endotelio, por su estratégica posición, juega un papel muy importante en la mediación y modulación de las respuestas inflamatorias e inmunológicas.

Tanto en los procesos de adherencia celular como en los de activación y migración celular intervienen varios factores entre los que destacan la expresión por las células endoteliales de moléculas de adhesión, la activación leucocitaria y la actividad local de las citocinas.

La migración de los neutrófilos, monocitos y linfocitos desde el torrente sanguíneo hacia las zonas de inflamación está controlada por la expresión de moléculas de adhesión específicas situadas en el endotelio y que actúan como receptores para las proteínas adhesivas que están presentes tanto en los neutrófilos como en los linfocitos y en los monocitos <sup>67,90</sup>. Entre las moléculas de adhesión se pueden identificar tres superfamilias:

- Selectinas. Controlan la interacción de los linfocitos y de los neutrófilos. Una selectina muy importante en el contexto de la sepsis es la molécula de adhesión de los leucocitos

a las células endoteliales (ELAM-1) que es inducida por el TNF y la IL-1.

- Inmunoglobulinas. Incluyen receptores antígeno-específicos de los linfocitos B y T y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), cuya inducción es muy importante en la sepsis.
- Integrinas. Intervienen en el proceso de adhesión plaquetar, en la activación leucocitaria y en la migración celular. Incluyen varias proteínas de membrana leucocitaria, entre las que destaca el complejo de la glicoproteína CD11b/CD18. Estas moléculas se expresan bajo influencia de diversas citocinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas y la fracción del complemento C5a.

La existencia de citocinas como IL-1, TNF- $\alpha$  y el factor tumoral de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) o la presencia de la endotoxina bacteriana son factores que estimulan la producción local en la célula endotelial de IL-1 e IL-6 y que inducen la secreción de IL-8. La IL-8 ha demostrado regular la migración transendotelial de los



leucocitos polimorfonucleares a través de la barrera endotelial <sup>67</sup>.

### **1.2.6.3. Mecanismos de disfunción endotelial en sepsis**

Son varios los mecanismos que pueden contribuir a la lesión endotelial en la sepsis <sup>66-68</sup>.

Estudios in vitro demuestran que los neutrófilos activados que se adhieren a las células endoteliales son capaces de lesionar el endotelio a través de la producción de radicales libres de oxígeno y proteinasas como la elastasa. Otro mecanismo no tan bien conocido está representado por las células natural killer activadas por citocinas o linfocitos citotóxicos T, que se pueden adherir y lesionar el endotelio, por ejemplo induciendo un aumento de la permeabilidad.

Las citocinas también están implicadas en los mecanismos de lesión endotelial. A este respecto, hay que destacar el TNF- $\alpha$ , que puede inducir apoptosis de las células endoteliales <sup>65-67</sup>.

Otro factor inductor de lesión endotelial es el fenómeno de isquemia-reperfusión. La perfusión de los tejidos isquémicos puede inducir reacciones inflamatorias que pueden causar lesiones adicionales. Ello es producido por diversos mecanismos entre los que hay que destacar a las citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión <sup>67</sup>.

#### 1.2.6.4. Morfología de la lesión endotelial en la sepsis

Desde el punto de vista estructural, la lesión endotelial en la sepsis se caracteriza por una vacuolización del núcleo, edema del citoplasma y fragmentación del mismo, denudación y despegamiento. Este fenómeno parece estar mediado por citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 que incrementan la permeabilidad de las células endoteliales. El aumento de la permeabilidad de membrana es muy precoz, apareciendo en las primeras 6 horas de evolución de la sepsis y llegando a su máximo en las primeras 12-24 horas <sup>64</sup>.

La disrupción endotelial también podría permitir el desplazamiento de células y otros productos inflamatorios desde el espacio intravascular al espacio intersticial <sup>91</sup>. En un modelo de experimentación animal en conejos, Reidy et al <sup>92</sup> demostraron que la administración de LPS inducía la separación entre sí de las células endoteliales y un aumento de su replicación, sugiriendo que la pérdida de la superficie capilar se producía de una forma fácil y rápida. También describieron la aparición en algunas áreas vasculares de la completa separación del endotelio del resto de la pared arterial, evidenciando largas zonas completamente denudadas. Young et al <sup>92</sup>, en un modelo de experimentación de SS porcino, también observaron la separación de las células endoteliales de la lámina elástica interna, indicando la existencia de edema subendotelial. En ratas y ratones, la administración de endotoxina de *E. coli* induce solamente en 15 minutos alteraciones estructurales en las células endoteliales (vacuolización nuclear, edema citoplasmático y protusión) y diversos

grados de separación de las células endoteliales de la lámina elástica interna <sup>93</sup>.

#### **1.2.6.5. Marcadores de activación endotelial**

Los métodos que disponemos para evaluar la activación del endotelio son diversos <sup>94-95</sup>:

1. FVW y la multimerización de su proteína. Las células endoteliales estimuladas liberan, desde los cuerpos de Wiebel-Palade, multímeros de FVW. Niveles elevados de FVW y el aumento de su multimerización son indicadores de activación endotelial <sup>65-66,94</sup>.
2. TF y TFPI: La estimulación endotelial induce la expresión de TF, que inicia la activación de la coagulación, y al mismo tiempo también induce la liberación de TFPI para contraregular la activación de la coagulación <sup>66-67</sup>.
3. t-PA y PAI-1. La estimulación endotelial induce la aparición de niveles elevados de estas proteínas del sistema fibrinolítico <sup>65, 67,94</sup>.
4. TMD: La estimulación endotelial por la respuesta inflamatoria disminuye los niveles de TMD, cuya principal función es la inhibición de la trombina y la aceleración de la activación de PC <sup>66-67, 96</sup>.

5. NO: La estimulación del endotelio induce un rápido aumento de los niveles de NO <sup>65, 67, 94, 96</sup>.
6. ET: La estimulación de la célula endotelial induce la síntesis y liberación de ET, un potente vasoconstrictor <sup>67</sup>.
7. Moléculas de adhesión. La estimulación endotelial provoca la aparición de niveles elevados de moléculas solubles de adhesión <sup>65-67,96</sup>.
8. Células endoteliales circulantes y micropartículas circulantes que son fragmentos circulantes de membrana celular que se liberan por la activación o denudación de las células endoteliales <sup>65, 67</sup>.

#### **1.2.6.6. Activación endotelial versus lesión endotelial**

En condiciones normales, las células endoteliales se encuentran continuamente reconociendo y respondiendo de forma activa a los cambios que ocurren en el ambiente extracelular local, como sucede en presencia de bacteriemia, trauma, isquemia-reperusión, etc. En estos casos, la activación de la célula endotelial se produce como una respuesta adaptativa normal y la forma de presentación y duración de ésta dependerá del tipo de estímulo, lugar dónde se desarrolla y momento en que ocurre su activación dentro del sistema circulatorio. Esta respuesta adaptativa puede ser considerada como fisiológica pues supone un beneficio para el huésped. En la sepsis, esta respuesta adaptativa endotelial se caracteriza por el cambio de la célula endotelial de un fenotipo quiescente

(anticoagulante, antiadhesivo y vasodilatador) a uno activado (procoagulante, proadhesivo y vasoconstrictor).

Sin embargo, en ocasiones se produce una activación endotelial masiva, exagerada y sostenida que se caracteriza por el desequilibrio entre los mediadores pro y antiinflamatorios y por la pérdida del tono vasomotor. En este caso, la respuesta es “desadaptada” y se habla de disfunción o lesión endotelial. Esta disfunción endotelial es uno de los principales mecanismos de disfunción multiorgánica.

Mientras que la activación endotelial se refiere más bien a un cambio en el fenotipo, el término disfunción describe el coste o consecuencia de este cambio fenotípico en el huésped <sup>67</sup>. El término disfunción debería quedar reservado para aquellos casos en los que la respuesta de la célula endotelial, ya sea a nivel local o sistémico, tiene alguna consecuencia negativa para el huésped <sup>96</sup>. Sin embargo, no está bien establecido el umbral entre activación y disfunción, es decir a partir de qué punto estas respuestas adaptativas se generalizan y amplifican ocasionando daño tisular y de momento no disponemos de variables que nos permitan distinguir la activación de la lesión endotelial <sup>65</sup>.

## 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 1.3.1. SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

En la tabla 1 se incluyen las manifestaciones clínicas más importantes de la sepsis y del SS. Sin embargo, ninguno de estos síntomas ni signos son lo suficientemente sensibles ni específicos, especialmente en los pacientes críticos <sup>23-24, 26, 97-98</sup>.

<b>SEPSIS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre o hipotermia</li> <li>- Taquicardia</li> <li>- Taquipnea y/o alcalosis respiratoria</li> <li>- Leucocitosis o leucopenia y/o desviación a la izquierda</li> <li>- Incremento del metabolismo celular, aumento de las necesidades de insulina</li> <li>- Reactantes de fase aguda: aumento de la velocidad de sedimentación, proteína C reactiva y fibrinógeno</li> <li>- Signos de disfunción orgánica</li> </ul>
<b>SHOCK SEPTICO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Gasto cardiaco elevado, resistencias vasculares sistémicas bajas</li> <li>- Acidosis láctica</li> <li>- Descenso del pH intramucoso gástrico</li> <li>- Signos de disfunción orgánica</li> </ul>

Tabla 1. Signos de sepsis y SS.

La fiebre es uno de los principales signos de infección, aunque no siempre está presente y además puede presentarse en otras patologías. La presencia de hipotermia, que con frecuencia se asocia a shock, ha sido considerada clásicamente como de mal pronóstico <sup>99-103</sup>.

La taquicardia está relacionada con la respuesta simpática y con la hipovolemia. Es un signo muy poco específico, que puede aparecer en muchos otros procesos y en ocasiones puede estar ausente, especialmente en los pacientes ancianos y en aquellos tratados con antiarrítmicos. El grado de taquicardia se ha correlacionado con el pronóstico del SS <sup>101-102,104-110</sup>.

La existencia de hiperventilación como respuesta a la acidosis metabólica es uno de los signos más precoces de sepsis <sup>102</sup>. Sin embargo es un criterio con escasa utilidad debido a la frecuente necesidad de ventilación mecánica en la sepsis y SS. Este signo, sin embargo, se ha asociado a buen pronóstico <sup>105-106</sup>.

La leucocitosis es una de las características de la sepsis aunque es muy poco específica, pues con frecuencia aparece en otro tipo de patologías. La leucopenia también es una característica de la sepsis, aunque menos frecuente. Sin embargo y a diferencia de la leucocitosis, se asocia a peor pronóstico <sup>102, 111</sup>.

### **1.3.2. SDMO INDUCIDO POR SEPSIS**

#### **1.3.2.1. Disfunción respiratoria**

La disfunción pulmonar es uno de los fenómenos más característicos del SDMO y aparece en el 25% de las sepsis y SRIS <sup>112-114</sup>.

Se manifiesta por el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda, fundamentalmente de carácter hipoxémico, debida a lesión pulmonar aguda o, en los casos más graves, al síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). Los signos y síntomas más precoces son la disnea, la taquipnea y la hiperventilación.

El SDRA se caracteriza por alteraciones en la microcirculación pulmonar que conllevan a un incremento de la permeabilidad del capilar pulmonar, con edema pulmonar y lesión del surfactante pulmonar. Todo ello tiene como consecuencia el aumento de la presión de arteria pulmonar, el incremento de la resistencia vascular pulmonar, la disminución de la compliance pulmonar y de la capacidad residual pulmonar con alteraciones de la ventilación-perfusión, shunt pulmonar e hipoxemia <sup>115</sup>.

Las manifestaciones clínicas son la aparición de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno y de infiltrados alveolares bilaterales y difusos en la radiografía de tórax.



Los parámetros utilizados con más frecuencia para la valoración de la disfunción pulmonar son el ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y la necesidad de ventilación mecánica.

### **1.3.2.2. Disfunción cardiovascular**

La principal alteración cardiovascular del SDMO en la sepsis es el SS y se caracteriza por una importante vasodilatación arterial que se manifiesta en forma de una intensa hipotensión arterial asociada a un estado circulatorio hiperdinámico, con elevación del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas <sup>116-117</sup>, si bien también se ha descrito un patrón hipodinámico, con gasto cardíaco bajo, en relación a hipovolemia en las fases precoces y/o a insuficiencia cardíaca. Este patrón hipodinámico se ha relacionado con una evolución desfavorable <sup>118</sup>.

A pesar del alto gasto cardíaco, con frecuencia se puede constatar la existencia de disfunción miocárdica que se refleja en una disminución de la fracción de eyección, en el incremento de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo y en dilatación ventricular <sup>119-120</sup>. La disfunción miocárdica en la sepsis está mediada por diversos mediadores inflamatorios entre los que cabe destacar  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6 y ET <sup>119,121</sup>.

Como consecuencia de la hipotensión y de la hipoperfusión aparece hipoxia tisular, que se manifiesta en forma de oliguria, alteración del nivel de conciencia, livideces cutáneas y acidosis láctica. Ésta última, aunque tradicionalmente se ha relacionado con la hipoxia

tisular y el metabolismo anaerobio, en la sepsis también puede estar relacionada con otros mecanismos como la alteración del metabolismo de los piruvatos o un aumento de la glicolisis aerobia. Son varios los estudios que demuestran que los niveles de ácido láctico se correlacionan con el desarrollo de disfunción multiorgánica y con la mortalidad <sup>122-124</sup>.

Los parámetros utilizados con más frecuencia para la valoración de la disfunción cardiovascular son la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la necesidad de soporte vasoactivo.

### **1.3.2.3. Disfunción renal**

La oliguria es una de los signos más precoces del SS y es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal por vasoconstricción renal. Diversos estudios han identificado a la ET como la principal responsable de la vasoconstricción renal <sup>125-127</sup>.

La persistencia del shock conduce a la necrosis tubular aguda, con el establecimiento de una insuficiencia renal aguda anúrica que con frecuencia precisará de técnicas de depuración renal extracorpóreas.

Los parámetros utilizados con más frecuencia para la valoración de la disfunción renal son los niveles de creatinina sérica, la diuresis y la necesidad de diálisis.

#### **1.3.2.4. Disfunción hepática y gastrointestinal**

La disfunción hepática se observa con frecuencia en la sepsis, siendo de aparición tardía <sup>58</sup>. Las manifestaciones clínicas son diversas y variadas; desde una mínima alteración de las enzimas de función hepática e ictericia hasta la insuficiencia hepática grave.

Desde el punto de vista anatómico-patológico, la característica principal es el patrón de colestasis intrahepática. Los mecanismos patogénicos son diversos y entre ellos hay que destacar la hipoperfusión tanto por la disminución del flujo portal (secundario a la disminución del flujo esplácnico por vasoconstricción de la arteria mesentérica) como por la disminución del flujo de la arteria hepática <sup>128</sup>, la lesión directa por la endotoxina y otros mediadores inflamatorios <sup>129</sup>, la toxicidad por fármacos y la nutrición parenteral <sup>130</sup>. El parámetro que se utiliza con más frecuencia en la valoración de la disfunción hepática es el nivel de bilirrubina total plasmática.

La vasoconstricción esplácnica tiene como consecuencia la aparición de íleo paralítico, lesiones agudas de la mucosa gastrointestinal, pancreatitis y colecistitis aguda alitiásica <sup>128</sup>. La translocación bacteriana intestinal y la endotoxemia también son consecuencias directas de la pérdida de la función de barrera de la mucosa gastrointestinal por la isquemia <sup>129-134</sup>. La monitorización del pH de la mucosa gástrica se ha propuesto como técnica de evaluación de la disfunción del sistema gastrointestinal <sup>135-137</sup>.

### 1.3.2.5. Disfunción neurológica

La encefalopatía séptica aparece de forma muy precoz en el SDMO, y puede anteceder a la insuficiencia respiratoria y al SS <sup>58</sup>.

Aunque su incidencia no es bien conocida, estudios clínicos indican que es muy frecuente, presentándose en más del 70% de los pacientes con sepsis <sup>138-139</sup>.

La encefalopatía se manifiesta como una alteración del estado mental en forma de desorientación, agitación, confusión, letargia o estupor. La aparición de focalidades neurológicas y de convulsiones son raras. El estudio mediante tomografía axial computerizada y por resonancia magnética nuclear puede evidenciar lesiones que son más frecuentes en la sustancia blanca y se asocian a peor pronóstico <sup>140-143</sup>. El EEG suele mostrar un patrón de encefalopatía difusa, generalmente de carácter inespecífico.

En la patogénesis de la encefalopatía séptica se han implicado diversos factores como el efecto directo sobre el sistema nervioso central de los propios microorganismos, de la endotoxina y de otros mediadores inflamatorios, la hipoperfusión cerebral, la hipoxemia, la diselectrolitemia y la existencia de falsos neurotransmisores <sup>144-146</sup>.

El parámetro más aceptado para la valoración de la encefalopatía séptica es el Glasgow Coma Score, aunque la necesidad de sedación de los pacientes con SDMO hace que la evaluación de este órgano con esta escala sea difícil.

De forma más tardía pueden aparecer una serie de trastornos neuromusculares que han recibido la denominación de “alteraciones neuromusculares del paciente crítico” <sup>147</sup>, cuya principal manifestación es la polineuropatía del paciente crítico (PPC).

La PPC tiene una incidencia muy alta, entre el 70 y el 100% de los pacientes con sepsis y SDMO <sup>148-149</sup>, y consiste en una degeneración axonal primaria de fibras motoras y sensitivas. Las manifestaciones clínicas de la PPC consisten en tetraparesia o tetraplejía flácida, atrofia muscular y necesidad de ventilación mecánica prolongada con imposibilidad de destete. Su valoración clínica es difícil por la frecuente necesidad de sedación e incluso relajación neuromuscular del paciente, y su diagnóstico se basa en el análisis electromiográfico que evidencia la existencia de una polineuropatía axonal motora y sensitiva. Las causas de la PPC permanecen desconocidas aunque se postula que podrían intervenir el aumento de la permeabilidad capilar de la microcirculación que podría facilitar el acceso al espacio endoneural de sustancias neurotóxicas y la existencia de una autotoxina con tropismo hacia el axón <sup>147</sup>.

#### **1.3.2.6. Disfunción hematológica**

La trombocitopenia aislada es un hallazgo muy frecuente y de aparición muy precoz en la sepsis y en el SDMO. El mecanismo de trombocitopenia, aunque no está del todo aclarado, muy probablemente sea multifactorial y responda a diversos factores; inmunológicos (existencia de Ig G antiplaquetas), activación plaquetar y al secuestro de las plaquetas en los microtrombos intravasculares por

la coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>150</sup>. El recuento de plaquetas se utiliza para valorar la disfunción de la coagulación.

La valoración de otros órganos y sistemas como el endocrino-metabólico, el inmunológico y el cutáneo tiene menos relevancia y, hasta la fecha, no se han establecido los criterios de disfunción.

## 1.4. PRONÓSTICO

Al establecerse en 1991 las nuevas definiciones de sepsis y de sus procesos derivados, también se recomendó que estas definiciones se acompañasen de métodos que permitiesen estratificar el riesgo de mortalidad del paciente con el propósito de mejorar la evaluación de nuevas terapias y de que la selección de los pacientes candidatos para estos nuevos tratamientos no solo se basara en indicaciones clínicas sino también en la identificación de niveles o categorías de riesgo. La estratificación de los pacientes en base a un razonable nivel de riesgo permite la posibilidad de evaluar de una forma más precisa la eficacia de determinadas intervenciones terapéuticas. Desde entonces y en este sentido, se han realizado numerosos estudios en pacientes con infecciones graves, generalmente bacteriemias, con el objetivo de identificar los factores asociados a la mortalidad.

El pronóstico de la sepsis y del SDMO viene determinado por diversos factores, unos relativos al huésped y a sus patologías subyacentes, otros relativos a los microorganismos y otros relacionados con los distintos mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica.

Ya en 1962, McCabe y Jackson describieron la importancia que tiene la patología subyacente demostrando la influencia de las enfermedades subyacentes sobre la evolución de la sepsis <sup>151</sup>. Ellos clasificaron la patología subyacente como de evolución fatal a corto plazo, evolución fatal a largo plazo y no fatal. Observaron que los pacientes con patologías subyacentes graves tenían mucha menos probabilidad de sobrevivir a un episodio séptico que los pacientes previamente sanos. Estas observaciones han sido posteriormente confirmadas por diversos estudios <sup>32, 152-153</sup>. En un estudio realizado en 543 episodios de bacteriemia nosocomial, Gatell et al <sup>152</sup> identificaron 8 variables que se relacionaron con la mortalidad: patología de base de evolución fatal a corto plazo, foco de infección (pulmonar, abdominal o sin foco conocido), infección por microorganismos de alto riesgo y existencia de metástasis sépticas, tratamiento antibiótico no adecuado, hospitalización en la UCI, existencia de shock y

de SDMO. Uzun et al <sup>153</sup>, en un análisis de 448 episodios de bacteriemia por gramnegativos, hallaron como factores independientes asociados a la mortalidad el tratamiento antibiótico inadecuado, el lugar de adquisición (nosocomial versus comunitaria), el servicio hospitalario de adquisición (quirúrgico versus médico), la existencia de shock y de SDMO. La mayoría de los estudios realizados en este sentido coinciden en identificar como principales factores de riesgo asociados a la mortalidad el foco de infección <sup>52, 114, 154-157</sup>, la patología subyacente <sup>154-157</sup>, la existencia de shock y SDMO <sup>154-159</sup> y el tratamiento antibiótico no adecuado <sup>102, 158-161</sup>.

La identificación de los factores asociados a la mortalidad ha permitido el desarrollo en los últimos años de distintas escalas de predicción de riesgo o índices de gravedad <sup>105, 114, 162</sup>. Todas ellas coinciden en considerar la patología subyacente y el desarrollo de SS y SDMO como factores indicadores de gravedad y predictores de mala evolución.

La sepsis por gramnegativos ha sido considerada de forma universal como factor asociado a mal pronóstico <sup>105, 114, 151-153, 159, 162</sup>.

También han aparecido en la literatura diversas publicaciones que han propuesto incluir como factores pronósticos de la sepsis y del SDMO las concentraciones plasmáticas de la endotoxina y de citocinas como el TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 <sup>163-164</sup>. La existencia de endotoxemia, especialmente en concentraciones altas, se correlaciona con la severidad de la infección y con la mortalidad <sup>165</sup>, pero esta asociación se limita únicamente a la sepsis por gramnegativos <sup>166</sup>. Si bien existe controversia sobre la correlación entre las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  e IL-1 con la intensidad del SDMO, la existencia de concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 se correlaciona con la gravedad de la sepsis y con el pronóstico, siendo los pacientes que no sobreviven al episodio séptico los que presentan niveles más altos <sup>167</sup>. En un intento de desarrollar un método cuantitativo predictor de mortalidad basado en la endotoxina y en las citocinas, Casey et al <sup>164</sup> diseñaron una escala pronóstica a partir de las concentraciones plasmáticas de las citocinas. Cuando analizaron las citocinas de forma independiente, la



correlación con la mortalidad únicamente se pudo demostrar para IL-1 e IL-6 pero no para la endotoxina y el TNF- $\alpha$ . La combinación de los 4 parámetros consiguió que la escala tuviera una correlación significativa con la mortalidad.

Los inhibidores de la coagulación, PC y antitrombina III, también se consideran como marcadores pronósticos <sup>168-182</sup>. Son varios los estudios que demuestran la correlación existente entre niveles bajos de PC con la mortalidad tanto en la sepsis como en el SS. El déficit de PC aparece antes de la aparición de las variables clínicas que definen a la SG o SS y se considera como un indicador pronóstico. Además, la reducción de las concentraciones de PC se ha propuesto como causa de la disfunción multiorgánica en la sepsis <sup>77, 168, 169-178</sup>. Drotrecogin alfa (PCA obtenida por recombinación genética) ha sido propuesto como tratamiento inmunomodulador de la SG y SS <sup>47, 182-185</sup>, si bien el último ensayo clínico realizado no pudo demostrar su eficacia <sup>47</sup> y fue retirado del mercado <sup>186</sup>. La disminución de los niveles de ATIII en la sepsis se asocia a un aumento de la mortalidad, que se ha relacionado con el SDMO y con la CID <sup>168, 179-180</sup>. En estudios realizados en pacientes con SG se ha descrito que un descenso del 50% de los niveles de ATIII es un factor pronóstico de mortalidad, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 76% <sup>168</sup>.

Aunque la comparación de los datos de unas series con otras es difícil, se estima que la mortalidad de la sepsis complicada en la fase aguda es muy alta y variable en función de las series, si bien en los últimos años tiene tendencia a disminuir <sup>10-13, 18, 187-193</sup>. Según los últimos estudios publicados podríamos decir que la mortalidad de la SG es aproximadamente del 20-35%, la del SS es del 28-40% y la del SDMO es del 50-90% <sup>1, 22, 38, 194-196</sup>.

También hay que tomar en consideración la mortalidad tardía. La mortalidad de la sepsis no solo es mayor en el primer año tras el episodio de sepsis sino que existe un incremento del riesgo de muerte que persiste durante 5 años posthospitalización <sup>197-199</sup> e incluso, según recientes estudios, se podría prolongar hasta 10 años después <sup>200</sup>. Nessler et

al <sup>201</sup> y Sasse et al <sup>202</sup> han descrito una mortalidad a los 6 meses del 45 % y del 65% respectivamente. Al cabo de un año podría llegar al 72% <sup>202</sup>. En la serie de Quartin et al <sup>198</sup>, la sepsis también incrementó el riesgo de muerte en los primeros 5 años después del episodio séptico y el riesgo de mortalidad tardía durante el primer año se asoció directamente con la gravedad del episodio séptico presentado. A los 8 años de seguimiento el 82% de los pacientes que habían presentado una sepsis habían fallecido. Cuthbertson et al describieron que la mortalidad al cabo de 8 años puede llegar a ser del 61% y los pacientes con SG o SS presentaron un ratio de mortalidad del 4.9% y del 3.3% por año durante el 1<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> año y 5<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> año postsepsis, respectivamente, muy superior al observado en la población general (1.1% y 1.5%, respectivamente) <sup>200</sup>.

## 1.5. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL SISTEMA COAGULATIVO

### 1.5.1. FACTOR TISULAR (TF)

#### 1.5.1.1. Estructura y síntesis

El TF es una glicoproteína glicosilada de 47 kDa cuyo gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 1. En la estructura de la glicoproteína se pueden distinguir 3 regiones; un dominio hidrófilo extracelular que constituye la mayor parte de la proteína, un dominio hidrófobo que cruza la membrana celular y una pequeña porción terminal intracitoplasmática<sup>203-204</sup>.

Se expresa de forma constitutiva en su forma activa en diversas superficies celulares, incluyendo la adventicia vascular y el epitelio y la cápsula de diversos órganos como el cerebro (expresión por las células gliales), riñones (expresión en las células epiteliales), pulmones, miocardio, etc. En condiciones normales, el TF no tiene contacto con la sangre circulante<sup>137</sup>.

También puede ser expresado en las células endoteliales y en el sistema del monocito-macrófago<sup>78, 205-206</sup>. Sin embargo estas células no expresan de forma constitutiva TF sino tras la estimulación por endotoxina<sup>64, 207-208</sup> y citocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-1<sup>64, 207, 209</sup> y una variedad de sustancias en las que se debe incluir proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y enzimas como la trombina<sup>210</sup>. Aunque ha existido un cierto debate sobre si los neutrófilos pueden

sintetizar o no TF, actualmente se reconoce que si son capaces de sintetizar TF en respuesta a determinados estímulos inflamatorios como C5a, el péptido bacteriano fMLP y P-selectina <sup>210-211</sup>.

#### **1.5.1.2. Acciones biológicas**

La principal función del TF es la activación de la coagulación por la vía extrínseca <sup>204</sup>. El TF actúa como un receptor de membrana de alta afinidad para el factor VII y VIIa. La unión del factor VIIa al TF resulta en la generación de un complejo funcional binario (TF - f VIIa) que posee una capacidad funcional proteolítica específica para activar rápidamente al factor X, tanto de forma directa como mediante la activación por este complejo del factor IX. El factor Xa es el componente activo del complejo de la protrombinasa (Xa-Va), responsable de la transformación de protrombina en trombina, que inducirá la formación de fibrina.

El TF también posee la capacidad de activar al factor VII. Como resultado, el factor VII unido al TF resulta en un millón de veces más eficaz que el factor VII libre en la activación de los factores IX y X de la coagulación <sup>212</sup>.

La presencia de TF en la superficie celular no basta para que éste actúe como inductor de la coagulación. Para ello es necesario una remodelación de la bicapa lipídica de la membrana plasmática que propicie la unión de la región hidrófoba de la glicoproteína a residuos lipídicos de fosfatidilcolina y fosfatidilserina. Ésta última reside casi por completo en la cara interna de la membrana, pero en presencia de Ca<sup>2+</sup>

citoplasmático migra a la cara externa y provoca un cambio de configuración en el TF, adquiriendo capacidad funcional <sup>213</sup>.

La función del TF en la localización subendotelial es desconocida y probablemente no esté relacionada con el sistema de la coagulación. La similitud de su estructura con la superfamilia del receptor tipo II de las citocinas sugiere una función relacionada con las vías de señalización intracelular y de activación celular <sup>210</sup> y por ello podría intervenir en la modulación de la respuesta inflamatoria <sup>204</sup>. Cunningham et al <sup>214</sup> y Camerer et al <sup>215</sup> demostraron que el complejo TF- fVIIa puede inducir la activación celular, potenciando la liberación de mediadores inflamatorios por el sistema monocito-macrófago. Randolph et al <sup>216</sup> describieron la participación del TF en el proceso de migración del monocito-macrófago a través del endotelio.

### **1.5.1.3. Importancia clínica**

Múltiples evidencias demuestran que la activación de la coagulación en la sepsis se produce por la vía extrínseca y, como ya se ha comentado anteriormente, se sigue reconociendo al TF como el principal iniciador de la activación de la coagulación en la sepsis. Además, se ha demostrado que el estado procoagulante de la sepsis se puede bloquear mediante la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TF <sup>217-218</sup>.

#### 1.5.1.4. Concentraciones de TF en la sepsis y SDMO

El TF ha sido ampliamente estudiado en pacientes con CID de distintas causas, predominando siempre las patologías neoplásicas y entre ellas las hematológicas <sup>218-223</sup>. En estos estudios, los niveles de TF aparecen muy elevados, y en la serie de Wada et al <sup>223</sup>, con 30 pacientes con CID de los que 13 presentan sepsis, las concentraciones de TF se relacionan con la mortalidad. En todas estas series los pacientes con sepsis constituyen un grupo muy reducido.

En la SG y SS, se han descrito una importante elevación de los niveles de TF <sup>224-228</sup>. En la actualidad, únicamente un estudio ha evaluado, aunque de forma parcial, el papel del TF en el SDMO de la sepsis <sup>224</sup>.

Gando et al <sup>225</sup>, en un estudio realizado en 20 pacientes con sepsis, 15 de ellos con CID, hallaron concentraciones elevadas de TF, especialmente en los pacientes con CID. En otro estudio, los mismos autores detectaron niveles elevados de TF en pacientes con sepsis, sin que existieran diferencias significativas en función de la presencia o no de SDRA <sup>226</sup>. En otro estudio realizado por los mismos autores en 55 pacientes con trauma y sepsis, también hallaron niveles más elevados de TF en estos pacientes, correspondiendo los niveles más elevados a los pacientes que presentaron SDRA <sup>227</sup>.

Liang et al <sup>228</sup>, en 22 pacientes con sepsis abdominal, también hallaron niveles muy elevados de TF en comparación con un grupo de

voluntarios sanos. En este estudio TF se correlacionó con la gravedad de los pacientes medida por la escala APACHE II.

Xue et al <sup>224</sup> no hallaron diferencias entre los niveles de TF entre los pacientes con sepsis y un grupo de voluntarios sanos, aunque si que encontraron niveles mucho más elevados en los pacientes con SG. Los niveles también fueron mucho más elevados en los pacientes en los pacientes con SDRA y en los fallecidos pero no en los pacientes con SS.

## **1.5.2. INHIBIDOR DEL FACTOR TISULAR (TFPI)**

### **1.5.2.1. Estructura y síntesis**

El TFPI, anteriormente denominado inhibidor de la vía extrínseca (EPI) o lipoproteína asociada al inhibidor de la coagulación (LACI), es una proteína formada por una región aminoterminal cargada negativamente, tres dominios tipo Kunitz dispuestos en tándem y una región carboxiterminal cargada positivamente. El gen que regula su síntesis reside en brazo largo del cromosoma 2. En el plasma se detecta a concentraciones bajas (aproximadamente 2 nM) y circula mayoritariamente unido a lipoproteínas, fundamentalmente las de baja densidad <sup>75</sup>.

Las formas predominantes de TFPI en plasma tienen pesos moleculares que varían entre los 34 y los 41 kDa, aunque también se pueden hallar formas con mayor peso molecular.

En humanos se conocen 3 formas de TFPI:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ . Las mejor conocidas son la  $\alpha$  y la  $\beta$ . El TFPI  $\alpha$  es producido por megacariocitos y se libera por las plaquetas activadas por trombina y colágeno. Las células endoteliales también producen TFPI  $\alpha$  y se libera por estimulación por trombina y heparina. Su rol fisiológico fundamental es la modulación del desarrollo del coágulo y de la hemostasia que sigue a la injuria vascular y tiene poca actividad inhibidora sobre TF. TFPI  $\beta$  se produce por las células endoteliales y se localiza en la superficie endotelial pero no en las plaquetas. Es un inhibidor de la coagulación mediada por TF y de los procesos de señalización celular mediados también por TF <sup>75, 229-230</sup>.

#### **1.5.2.2. Acciones biológicas**

TFPI es el único inhibidor conocido del complejo TF- factor VIIa, participando también en la inhibición directa del factor Xa.

La inhibición del complejo TF- factor VIIa se produce en dos fases. En la primera, el factor Xa se une al centro reactivo del segundo dominio Kunitz de TFPI para dar lugar a un complejo TFPI-Xa donde la actividad del factor Xa resulta inhibida. En una segunda fase, el complejo TFPI-Xa se une, a través del centro reactivo del primer dominio Kunitz de la molécula de TFPI, al factor VIIa del complejo TF- factor VIIa. En el complejo cuaternario resultante (TF-VIIa-TFPI-Xa) se pierde la actividad catalítica del complejo TF-factor VIIa <sup>229-230</sup>.

La inhibición del factor Xa se produce por la unión del segundo dominio Kunitz de TFPI al factor Xa <sup>230</sup>.



TFPI también presenta una acción antiinflamatoria derivada de la inhibición del TF. Si TFPI además también dispone de propiedades antiinflamatorias directas permanece en controversia<sup>231-232</sup>.

### **1.5.2.3. Importancia clínica**

Diversos estudios en animales de experimentación sugieren que TFPI es un importante inhibidor de la coagulación<sup>217-218</sup>.

El TFPI puede prevenir la activación de la coagulación inducida por el TF. Los niveles fisiológicos de TFPI probablemente son adecuados para prevenir la CID como resultado de la exposición de la sangre circulante a pequeñas cantidades de TF, tal como puede pasar en lesiones vasculares menores e infecciones, pero probablemente sean insuficientes para prevenir la CID inducida por la exposición a altas concentraciones de TF como sucede en la sepsis.

La depleción de TFPI mediante anticuerpos monoclonales favorece la aparición de CID, mientras que la administración de la molécula bloquea o atenúa la CID y mejora la mortalidad<sup>217, 232-236</sup>. Aunque han sido varios los estudios que han sugerido el beneficio de la administración de TFPI en la sepsis<sup>232-237</sup>, el estudio OPTIMIST (ensayo clínico randomizado multinacional multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo) no consiguió confirmar la reducción de la mortalidad con la administración de TPFPI recombinante en 1754 pacientes con SG<sup>230</sup>.

#### **1.5.2.4. Concentraciones de TFPI en la sepsis y SDMO**

La mayoría de los estudios que evalúan TFPI se han realizado en pacientes que presentan CID no secundaria a sepsis <sup>219, 238</sup>.

El TFPI se ha estudiado en el SDRA. Sabharwal et al <sup>239</sup> encontraron una discreta elevación del TFPI (aproximadamente de 1,3 veces) en un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar SDRA. Esta elevación resultó más importante en los pacientes con SDRA. Bajaj et al <sup>240</sup> hallaron niveles similares del TFPI en sujetos sanos y en pacientes con riesgo de presentar SDRA pero en los pacientes con SDRA las concentraciones plasmáticas del TFPI fueron mucho más elevadas.

El comportamiento del TFPI en el SDMO de la sepsis humana únicamente ha sido abordado por Xue et al <sup>224</sup>, aunque de forma parcial. Xue et al no hallaron diferencias entre los niveles del TFPI entre los pacientes con sepsis y un grupo de voluntarios sanos, aunque si que encontraron niveles mucho más elevados en los pacientes en los pacientes con SG. Los niveles también fueron mucho más elevados en los pacientes en los pacientes con SDRA y en los fallecidos pero no en los pacientes con SS.

### **1.5.3. TROMBOMODULINA (TMD)**

#### **1.5.3.1. Estructura y síntesis**

TMD es una glicoproteína transmembrana que se expresa de forma constitutiva en la superficie endotelial de arterias, venas, capilares y linfáticos. La expresión de TMD disminuye por la endotoxina, el TNF- $\alpha$  y la IL-1<sup>81, 241-242</sup>.

En plasma y en orina se encuentran pequeñas cantidades de TMD soluble. La TMD soluble plasmática es el resultado de la degradación de la TMD de la superficie endotelial y se libera a la circulación por la acción proteolítica directa de la elastasa liberada por los neutrófilos<sup>81, 241</sup>.

#### **1.5.3.2. Acciones biológicas**

La principal acción de la TMD es la inhibición de la actividad procoagulante de la trombina<sup>81, 84, 241</sup>.

TMD es esencial en la activación de PC, por ello juega un importante papel en las propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias del sistema de la PC. Además, TMD forma un complejo reversible 1:1 no covalente de alta afinidad con la trombina. En este complejo la trombina pierde su capacidad procoagulante y antiinflamatoria. Por otra parte el complejo TMD-trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis

activado por la trombina (TAFI) el cual es capaz de inhibir la actividad de la bradicina y la activación del complemento <sup>81, 84, 241</sup>.

### **1.5.3.3. Importancia clínica**

TMD ejerce un importante papel en la inhibición de la coagulación mediado por la inhibición de la actividad procoagulante de la trombina y por la activación de la proteína C <sup>81, 241</sup>.

Estudios experimentales realizados en ratas han demostrado que la administración de TMD (obtenida por recombinación genética o a partir de la purificación de orina humana) mejora la CID inducida por lipopolisacárido de *E. coli* o por tromboplastina <sup>243-244</sup>. Por otra parte, estudios recientes realizados en humanos sugieren que la administración de TMD en los pacientes con SG y CID podría mejorar el SDMO y la mortalidad <sup>245-249</sup>. Actualmente se está realizando un ensayo clínico multicéntrico fase III que intenta demostrar el beneficio en términos de mortalidad de la administración de TMD recombinante humana (ART-123) en los pacientes con SG y SDMO.

### **1.5.3.4. Concentraciones de TMD en la sepsis y SDMO**

TMD ha sido estudiada fundamentalmente en pacientes con CID (la mayor parte de ellos por enfermedades neoplásicas y/o hematológicas) <sup>250-252</sup>, politraumatismo <sup>253-254</sup>, postoperados de cirugía abdominal y torácica mayor <sup>253</sup>, SDRA <sup>238, 255</sup> y otras causas de SRIS no infeccioso <sup>256</sup>. Asakura et al <sup>250</sup> y Wada et al <sup>252</sup> detectaron las

concentraciones más elevadas de TMD en los pacientes con CID que desarrollaron SDMO.

García-Fernández et al <sup>257</sup> han descrito concentraciones muy altas de TMD en pacientes con 40 pacientes con SRIS e insuficiencia renal aguda. Aunque los niveles de TMD estaban más elevados en los pacientes con sepsis, no encontraron diferencias significativas con el grupo de enfermos con SRIS de origen no séptico.

En sepsis, TMD ha sido evaluada por Lopez-Aguirre et al <sup>258</sup> en un estudio realizado en 32 pacientes con sepsis, en el que hallaron una marcada elevación de las concentraciones plasmáticas de TMD.

Hay pocos estudios que analicen los niveles de TMD en SG y SDMO <sup>259-262</sup>. Iba et al <sup>259</sup> describieron una mayor elevación de los niveles de TMD en los pacientes con fallo orgánico. Lin et al <sup>260</sup> constataron una importante elevación de los niveles de TMD en 100 pacientes con SG, hallando los niveles más altos en los pacientes con CID o con SDMO. En este estudio TMD, fue capaz de predecir el desarrollo de CID, SDMO e incluso la mortalidad en la UCI. Mihajlovic et al <sup>261</sup> también encontraron niveles plasmáticos de TMD muy elevados en 60 pacientes con SG y los pacientes con SDMO presentaron unos niveles mucho elevados que los pacientes sin SDMO. La elevación de TMD fue predictora del desarrollo de SDMO en las primeras 48h de evolución de la sepsis. Faust et al <sup>262</sup>, en sepsis meningocócica pediátrica, encontraron las concentraciones más altas de TMD en los pacientes con mayor gravedad sin hacer un análisis más exhaustivo en función de la disfunción orgánica.

#### **1.5.4. FACTOR DE von WILLEBRAND (FVW)**

##### **1.5.4.1. Estructura y síntesis**

El factor VIII es un complejo formado por proteínas: el factor VIII procoagulante (denominado factor antihemofílico o VIII:C Ag) y el factor VIII de von Willebrand. Ambos tienen un control genético independiente, y presentan propiedades inmunológicas y bioquímicas diferentes. Sus funciones también son distintas: el primero tiene actividad coagulante y el segundo actúa en la hemostasia primaria.

El FVW se sintetiza y libera de forma constitutiva en las células endoteliales de las arterias, arteriolas, capilares y venas de todo el cuerpo, en los megacariocitos y en las plaquetas. Su síntesis se inicia en forma de monómero pro-FVW que sufre una modificación postranslacional que incluye la fragmentación de un péptido desde la forma pro-FVW hasta el monómero FVW. El monómero se polimeriza posteriormente formando un dímero que actúa como una unidad básica para la formación multimérica <sup>263</sup>. Los multímeros funcionales maduros presentan un peso molecular de 20.000 kDa. El FVW multimérico se almacena en unos gránulos específicos de las células endoteliales, denominados cuerpos de Wiebel-Palade, y en los gránulos alfa de las plaquetas. Los cuerpos de Wiebel-Palade se degranulan ante determinados estímulos como la histamina, trombina y fibrina <sup>264</sup>. Una vez liberados, los multímeros serán modificados a moléculas de FVW más pequeñas y reactivas por la metaloproteasa ADAMS 13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13) <sup>265-266</sup>.

En la lesión endotelial se produce una liberación masiva de FVW <sup>239, 263</sup>. Estímulos conocidos para su liberación son la trombina, la fibrina, la endotoxina, la IL-1, el TNF- $\alpha$  y la elastasa del neutrófilo <sup>215, 267-269</sup>.

#### **1.5.4.2. Acciones biológicas**

El FVW es una molécula de adhesión plaquetaria. La adhesión plaquetaria al endotelio está mediada por una parte por la fijación del FVW a la glicoproteína de membrana plaquetaria Ib/IX y por otra parte al colágeno del endotelio. También interviene en la agregación plaquetaria.

#### **1.5.4.3. Importancia clínica**

El déficit del FVW es la causa de la enfermedad de von Willebrand, caracterizada por diátesis hemorrágica, consecuencia del déficit de la adhesión y agregación plaquetaria. Por el contrario, la persistencia de multímeros de gran tamaño de FVW es la responsable de la trombosis microvascular plaquetar característica de la púrpura trombocitopénica trombótica <sup>265, 270</sup> y también puede contribuir a la trombosis microvascular, consumo de plaquetas, CID y SDMO de otras patologías como la SG <sup>266</sup>.

Son varios los autores que asocian la existencia de niveles altos de FVW a la gravedad de la sepsis. Kayal et al <sup>271</sup> propusieron que niveles bajos de FVW podrían ser considerados como marcadores

de supervivencia al evento séptico. McGill et al <sup>272</sup> demostraron que el aumento de los niveles plasmáticos de FVW era el resultado de la activación generalizada de la célula endotelial y que podían ser utilizados como marcador de lesión endotelial.

#### **1.5.4.4. Concentraciones de FVW en la sepsis y SDMO**

El FVW ha sido estudiado en la insuficiencia respiratoria aguda, siendo varios los estudios que han evaluado su papel en el SDRA <sup>170, 239-240, 273-274</sup>. En estos estudios se detectaron concentraciones elevadas de FVW en pacientes con LPA y SDRA.

Los estudios realizados en SRIS han puesto de manifiesto un incremento de las concentraciones de FVW <sup>257, 272-274</sup> aunque en la serie de García-Fernández et al <sup>257</sup> (40 pacientes con SRIS, 19 de ellos por sepsis) los altos niveles de FVW no discriminaron el origen infeccioso del SRIS.

En la SG y SS también se ha hallado una importante elevación de FVW <sup>114, 127, 170, 228, 258, 271, 273, 275-276</sup> y en algunos de ellos se ha asociado a mayor gravedad y mortalidad. No existen estudios que analicen de forma específica las concentraciones de FVW en el SDMO de la SG.

Lorente et al <sup>170</sup> encontraron niveles muy elevados de FVW en pacientes con SS, siendo los no supervivientes y los pacientes que presentaron SDRA los que tenían concentraciones más altas de FVW. Rubin et al <sup>275</sup> en 45 pacientes con SS hallaron niveles más altos en los



pacientes con LPA y establecieron el cut-off de FVW para evolución a LPA en 450% (sensibilidad 87%, especificidad 77%, valor predictivo positivo 65% y valor predictivo negativo 92%). Peigne et al<sup>276</sup> en 72 pacientes con SS, detectaron las concentraciones más altas en los pacientes con CID pero no se asoció a mayor mortalidad. Un resultado similar también fue obtenido por Liang et al quien también hallaron niveles más altos en los pacientes con sepsis pero sin encontrar diferencias en función de la mortalidad<sup>228</sup>.

## 1.6. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

### 1.6.1 ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO (t-PA)

#### 1.6.1.1. Estructura y síntesis

t-PA es una glicoproteína de un peso molecular de 70 KD compuesta por una única cadena polipeptídica de 530 aminoácidos. Su gen se localiza en el cromosoma 8 p12-q11.2.

La glicoproteína contiene 4 dominios: el dominio denominado “finger” análogo a la fibronectina; el dominio denominado “factor de crecimiento humano” que es el responsable del reconocimiento por parte de las superficies celulares; dos dominios denominados “klinger” responsables de la activación del plasminógeno en presencia de fibrina; y el dominio “proteasa” similar a la cadena B de otras serin-proteasas.

Se conocen 2 formas de t-PA. El t-PA de cadena simple (sct-PA) y el t-PA de cadena doble (tct-PA). Bajo el estímulo de plasmina, calicreína o del factor Xa, el sct-PA es rápidamente transformado a tct-PA. El tct-PA se caracteriza por ser más activo ante el plasminógeno, mientras que el sct-PA tiene mayor afinidad por la fibrina. La inhibición por parte del PAI-1 no difiere en ambas formas.

t-PA se sintetiza y se almacena en las células endoteliales. Las concentraciones de t-PA circulantes son muy bajas, aproximadamente

de 5 ng/mL, encontrándose la mayor parte unido a su inhibidor (PAI-1). En condiciones normales, únicamente el 5% se halla en su forma activa en el plasma. Se conocen varios mecanismos que estimulan la síntesis y/o liberación de t-PA: entre ellos hay que destacar el ejercicio físico, el estasis venoso, la hipoxia, la acidosis y diversas moléculas como trombina, desmopresina, histamina, bradicinina y adrenalina <sup>75, 277</sup>.

#### **1.6.1.2. Acciones biológicas**

t-PA presenta una alta afinidad por la fibrina. Actúa sobre el plasminógeno generando plasmina, siendo esta reacción mucho más intensa en presencia de fibrina. La cinética de t-PA en presencia de fibrina sugiere que la fibrina actúa como una superficie en la que el t-PA y el plasminógeno son adsorbidos secuencialmente para formar un complejo terciario <sup>75, 277</sup>.

#### **1.6.1.3. Importancia clínica**

t-PA es el principal agente responsable de la activación de la fibrinólisis. Una característica de la CID de la sepsis es el bloqueo de la fibrinólisis, y ello ha motivado que algunos autores consideren el tratamiento con t-PA como una de las posibles terapéuticas de la SG, SS y del SDMO <sup>278-281</sup>.

#### **1.6.1.4. Concentraciones de t-PA en la sepsis y SDMO**

García-Fernández et al <sup>257</sup> hallaron concentraciones más altas de t-PA en los pacientes con SRIS y aunque los niveles más altos se

asociaron a los casos de sepsis, no existieron diferencias significativas con respecto a los pacientes con SRIS no infeccioso.

En la SG y SS también se ha descrito una significativa elevación de los niveles de t-PA <sup>170, 258, 282-284</sup> pero no hay estudios específicos que analicen su papel en la SG y SDMO.

Salgado et al <sup>283</sup> hallaron en un grupo de 81 pacientes con SG y SS concentraciones muy elevadas de t-PA; los niveles más altos los presentaron los pacientes con SS. Mavrommatis et al <sup>284</sup> y Lorente et al <sup>169</sup> también detectaron concentraciones más elevadas de t-PA en pacientes con SS. En el estudio de Lorente et al, aunque inicialmente los niveles de t-PA fueron más altos en los pacientes que sobrevivieron, todas las determinaciones realizadas entre el 4º y 7º día de evolución demostraron concentraciones más altas en los no supervivientes, a diferencia de Martínez et al <sup>282</sup> que no encontraron en pacientes con sepsis diferencias significativas en función de la mortalidad.

## **1.6.2. INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO-1 (PAI-1)**

### **1.6.2.1. Estructura y síntesis**

La acción de los activadores del plasminógeno está regulada por inhibidores específicos (PAI) de los que se conocen diferentes tipos inmunológicamente distintos. El PAI-1 o inhibidor de tipo endotelial se considera el más importante, al inhibir con gran potencia los activadores t-PA y u-PA <sup>75</sup>.

El PAI-1 es una glicoproteína monocatenaria de 50 kD. El gen del PAI-1 se localiza en la región q21.3-q22 del cromosoma 7.

El PAI-1 presenta tres formas inmunológicas con distinta reactividad hacia los activadores del plasminógeno: la forma activa, que inhibe a los activadores del plasminógeno formando complejos inactivos, la forma latente o inactiva, que puede ser reactivada parcialmente con agentes desnaturalizantes y la forma sustrato o proteolíticamente degradada o inactiva que no puede ser reactivada. El PAI-1 es secretado de las células endoteliales en su forma activa y se convierte espontáneamente a la forma latente o inactiva. Del total del PAI-1 antigénico, un 8% se encuentra en el plasma, principalmente en forma activa, y el 92 % restante está almacenado en las plaquetas, donde se encuentra en su forma latente.

El endotelio, el hígado y las plaquetas constituyen los principales lugares de síntesis y almacenamiento del PAI-1.

La expresión del PAI-1 puede ser modulada por diversos agentes cuyo efecto sobre el gen del PAI-1 parece ser a nivel transcripcional. Se ha demostrado que a nivel endotelial existe un aumento de la expresión del gen del PAI-1 tras la estimulación con, entre otras moléculas, lipopolisacárido, citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), trombina, lipoproteínas de baja densidad, y t-PA <sup>75, 285</sup>.

### **1.6.2.2. Acciones biológicas**

El PAI-1 es el principal inhibidor de los activadores del plasminógeno, por lo que desempeña un papel fundamental en la regulación de la actividad fibrinolítica. Reacciona con t-PA mono y bicatenario, así como los activadores de tipo u-PA, pero no con la prourocinasa. La reacción induce la formación de un complejo activador del plasminógeno-PAI-1 en el que el activador del plasminógeno queda inactivado <sup>75</sup>.

### **1.6.2.3. Importancia clínica**

La importancia del PAI-1 se ve confirmada por el hecho de que los pacientes con escasa o nula actividad en el plasma presentan una tendencia hemorrágica moderada o grave, mientras que en situaciones clínicas asociadas a un elevado riesgo de trombosis como la sepsis, se han observado concentraciones de PAI-1 significativamente elevadas. Todo ello demuestra que el PAI-1 desempeña un papel fisiopatológico relevante al intervenir en la regulación del sistema fibrinolítico in vivo.

### **1.6.2.4. Concentraciones de PAI-1 en la sepsis y SDMO**

García-Fernández et al <sup>257</sup> describieron concentraciones más altas de PAI-1 en los pacientes con SRIS y aunque los niveles más altos se asociaron a los casos de sepsis, no existieron diferencias significativas con respecto a los pacientes con SRIS no infeccioso.

En la SG y SS los niveles de PAI-1 experimentan una importante elevación <sup>170, 257-258, 282-283, 286-270</sup>. Los niveles son más altos en el SS que en la SG y se asocian a una mayor la gravedad <sup>283-284, 286</sup>. Respecto a su relación con la mortalidad existe cierta discrepancia: mientras que en algunos estudios se correlacionan con la mortalidad <sup>283, 270</sup>, en otros no <sup>170, 282</sup>.

En SDMO por SG también se han hallado concentraciones muy altas de PAI-1. Iba et al <sup>289</sup>, en un estudio realizado en 78 pacientes con sepsis (15 de ellos con SDMO) encontraron que la elevación de PAI-1 se asoció a la disfunción orgánica en estadios muy iniciales de la sepsis. Maidowa et al <sup>290</sup> hallaron los niveles más altos de PAI-1 en los pacientes con CID secundaria a sepsis en comparación a CID de otras causas y concluyeron que en la SG, PAI-1 contribuye al SDMO y a la mortalidad. Recientemente, Koyama et al <sup>291</sup> también ha comunicado que niveles iniciales muy altos de PAI-1 en pacientes con SG se asocian al desarrollo de CID y predicen un mayor riesgo de mortalidad a los 28 días.

## 1.7. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL

### 1.7.1 VÍA DE LA L-ARGININA-ÓXIDO NÍTRICO

#### 1.7.1.1. Estructura y síntesis

En 1980, Furchgott y Zawadzki <sup>292</sup> descubrieron que el mediador responsable de la relajación del músculo liso vascular causada por la acetilcolina era el factor relajante derivado del endotelio, identificado posteriormente como NO <sup>293-294</sup>.

El NO es una de las moléculas con funciones biológicas que tiene una estructura más simple. Contiene un electrón no apareado, por lo que se comporta como un radical libre. Es muy liposoluble y tiene una vida media fugaz, entre 6 y 10 segundos.

Su síntesis se realiza a partir del nitrógeno de la guanidina terminal del aminoácido L-arginina mediante la acción de un grupo de enzimas denominadas NO sintasas (NOS). En esta reacción se libera NO y L-citrulina. El NO reacciona inmediatamente con el oxígeno para formar NO<sub>2</sub>, que en solución se degrada a nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). El NO<sub>2</sub><sup>-</sup> reacciona a su vez con la oxihemoglobina para producir NO<sub>3</sub><sup>-</sup> y metahemoglobina.

Existen dos tipos de NOS: la constitutiva (cNOS) y la inducible (iNOS). La cNOS, en condiciones normales, está presente en las



células endoteliales y neuronales, mientras que la iNOS se sintetiza tras la estimulación inmunológica en diversas estirpes celulares.

La síntesis de NO a través de la cNOS es calcio-calmodulina dependiente y produce pequeñas cantidades de NO durante cortos periodos de tiempo. La cNOS del endotelio vascular se activa por determinadas sustancias entre las que hay que destacar a la acetilcolina y a la bradicinina, y por efectos del flujo sanguíneo sobre las células endoteliales. El NO sintetizado por la cNOS activa a la enzima guanidilciclasa, con la generación de GMPc que será el responsable de la relajación vascular, de la inhibición de la adherencia y agregación plaquetaria, de la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y actuará como señal de transducción en el sistema nervioso central y periférico <sup>295</sup>.

Las isoformas inducibles de la NOS se han identificado en varias estirpes celulares como células endoteliales, macrófagos, hepatocitos, células musculares, islotes pancreáticos, condrocitos, miocitos cardiacos, fibroblastos y astrocitos. En la sepsis, el pulmón es el mayor productor de NO a través de la iNOS. La iNOS se activa por la endotoxina y diversas citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1. No depende de calcio-calmodulina y libera de forma retardada grandes cantidades de NO durante periodos prolongados de tiempo <sup>296</sup>. El NO sintetizado por esta vía también activa la guanilato ciclasa y además puede activar o inhibir otros sistemas enzimáticos.

Los aniones  $\text{NO}_2^-$  y  $\text{NO}_3^-$ , supuestamente inertes, pueden ser reciclados in vivo a NO, representando una importante fuente alternativa de NO a la vía clásica de la L-arginina-NOS <sup>297</sup>.

#### **1.7.1.2. Nitritos y nitratos como marcadores de la síntesis de óxido nítrico**

La medición del NO in vivo resulta muy complicada dada su naturaleza de radical y por su vida media tan fugaz. La actividad de la NOS únicamente puede ser determinada en tejidos o cultivos celulares, con una importante complejidad técnica. Por ello, la mayor parte de los estudios han utilizado la determinación en fluidos biológicos de los metabolitos estables del NO ( $\text{NO}_2^-$  y  $\text{NO}_3^-$ ) como marcadores de la actividad de la NOS y de la producción de radicales de NO. Este método ha demostrado ser un buen indicador de la síntesis del NO.

#### **1.7.1.3. Acciones biológicas**

El NO participa de múltiples y variadas acciones en el organismo:

1. Regulación del tono vascular: el NO es el responsable del estado de vasodilatación en el que se encuentra el sistema cardiovascular en condiciones fisiológicas.
2. Inhibición de la adhesión y de la agregación plaquetaria.

3. Neurotransmisión. En el sistema nervioso central participa en la regulación de diversas funciones y en el sistema nervioso periférico está implicado en la transmisión no adrenérgica no colinérgica, también denominada transmisión nitrérgica.
  
4. Actividad defensiva: es un importante mediador de los mecanismos defensivos no específicos del huésped y es el responsable de la actividad citotóxica de los macrófagos, actuando como regulador de la función linfocitaria.

El NO está implicado en muchas de las alteraciones fisiopatológicas características de la sepsis <sup>298</sup>. Es el responsable de la hipotensión y de la hiporeactividad a los fármacos vasoactivos, participando en la fisiopatología de la disfunción miocárdica. También es un importante mediador de los trastornos celulares y del daño tisular que existe en la sepsis ya que a concentraciones elevadas puede resultar tóxico para los macrófagos, las células endoteliales y otras células, actuando como radical libre inhibiendo la respiración mitocondrial y la síntesis de ADN. Por otra parte actúa como antiagregante plaquetario y leucocitario sobre el endotelio vascular y disminuye la permeabilidad capilar evitando la migración de los leucocitos a los tejidos.

#### **1.7.1.4. Importancia clínica**

Tanto el déficit en la síntesis de NO como su exceso han sido implicados en la génesis y fisiopatologías de diversos y variados procesos.

El déficit de síntesis de NO se ha comunicado en la hipertensión arterial esencial, cardiopatía isquémica, dislipemia, diabetes mellitus, trastornos gastrointestinales y en la impotencia.

Por el contrario, el exceso de síntesis de NO se ha descrito en la SG y SS, SDMO, cirrosis hepática y en el rechazo del injerto.

#### **1.7.1.5. Concentraciones de NO<sub>2</sub>-/ NO<sub>3</sub> en la sepsis y SDMO**

En la sepsis, SG y SS se han hallado un importante incremento de los niveles de NO<sub>2</sub>/ NO<sub>3</sub> <sup>299-309</sup>. Los niveles son más altos en los pacientes con SS y mantienen una estrecha correlación con las alteraciones hemodinámicas <sup>301, 303, 305, 308-309</sup>. Los niveles altos de nitritos y nitratos se relacionan con la mortalidad <sup>305</sup>.

El NO ha sido estudiado en el SDMO por Groeneveld et al <sup>302</sup> en un estudio realizado en 23 pacientes con SG y SDMO. Describieron una importante elevación de nitritos y nitratos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En este estudio, los niveles de NO<sub>2</sub>/ NO<sub>3</sub> se correlacionaron directamente con la insuficiencia renal.

## 1.7.2. ENDOTELINA (ET)

### 1.7.2.1 Estructura y síntesis

La ET, identificada por Yanagisawa et al <sup>310</sup> en 1988, es un péptido de 21 aminoácidos con dos puentes disulfidos, que adopta desde el punto de vista tridimensional la forma de una espiral cónica.

Su síntesis se realiza en forma de un propéptido, la “big-endotelina”, del que deriva la ET mediante la acción de las enzimas convertidoras de ET. La vida media plasmática de la ET es muy corta, aproximadamente de 1 minuto.

Se conocen 3 isoformas de ET: ET-1, ET-2 y la ET-3. Aunque las endotelinas presentan características biológicas y estructurales similares, se expresan de forma diferente en distintos órganos y tejidos. En el territorio vascular, la ET-1 se detecta únicamente en las células endoteliales, donde no son almacenadas sino sintetizadas de “novo”. La ET-2 y ET-3 se expresan en otros tejidos como cerebro, riñón, glándula suprarrenal e intestino. La expresión de ET-1 también se realiza en células no vasculares del cerebro, riñón y pulmón <sup>311</sup>.

Se han identificado 3 genes responsables de la síntesis de ET: el primero localizado en el cromosoma 6, el segundo en el cromosoma 1 y el tercero en el cromosoma 20.

La síntesis de ET se realiza de forma predominante en el endotelio vascular. Además, se ha descrito la síntesis de ET en otras

estirpes celulares como monocitos, macrófagos, células epiteliales renales, células mesangiales glomerulares, miocitos cardíacos, células epiteliales pulmonares, células del músculo liso vascular y en miocitos cardíacos.

Su síntesis se induce por diversos estímulos entre los que cabe destacar, entre otros, el estrés de la pared vascular, hipoxia, endotoxina, TNF- $\alpha$ , trombina y las plaquetas activadas <sup>311</sup>.

### **1.7.2.2 Acciones biológicas**

La ET es el vasoconstrictor más potente conocido hasta la fecha y tiene un importante papel en la regulación del tono muscular de los vasos capilares.

La acción de la ET se realiza por medio de la unión a su receptor. Actualmente se conocen dos receptores: el receptor ET<sub>A</sub> que se expresa fundamentalmente en las células musculares lisas vasculares, y el receptor ET<sub>B</sub>, del cual se conocen dos subtipos: ETB<sub>1</sub>, que se expresa en células endoteliales y evoca vasodilatación mediada por NO, y ETB<sub>2</sub> que también está presente en células musculares lisas vasculares y causa vasoconstricción <sup>311</sup>. Los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> también han sido detectados en células diferentes a las descritas anteriormente aunque predominan en los tejidos cardiovasculares donde también participan en la regulación de la función de órganos como corazón, riñones, pulmones e hígado.

Además de su función vasomotora, también presenta una acción proinflamatoria. ET-1 está asociada a la respuesta inflamatoria mediante la participación en la transcripción de factores con TNF  $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Además, ET-1 aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y estimula la agregación de los neutrófilos contribuyendo de esta forma a la inflamación y disfunción endotelial. Por otra parte, ET-1 estimula la producción de aniones superóxido y consecuentemente facilita el stress oxidativo <sup>311</sup>.

También actúa como neurotransmisor y como factor de crecimiento. Se ha descrito su participación en la mitogénesis de fibroblastos, células mesangiales y células musculares lisas vasculares y en la inhibición de la agregación plaquetaria. También promueve la liberación del factor natriurético atrial por las células cardíacas, inhibe la liberación de renina e induce la síntesis de prostanoides por lo que probablemente desempeñe un importante papel en los mecanismos de comunicación intercelular.

### **1.7.2.3 Importancia clínica**

El exceso de la producción de ET ha sido implicado en la patogenia de múltiples y diversas enfermedades: cardíacas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, shock cardiogénico), vasculares (isquemia, arterioesclerosis, eclampsia, hipercolesterolemia, esclerodermia), renales (insuficiencia renal aguda y crónica), neurológicas (vasoespasmo cerebral) y pulmonares (hipertensión pulmonar). También se ha descrito su implicación en el asma, la cirrosis hepática, el rechazo al injerto y en el SS.

### **1.7.2.3 Concentraciones de endotelina en la sepsis y SDMO**

En la sepsis, SG y SS se han descrito un importante incremento de los niveles de ET <sup>125, 312-320</sup>. Los niveles altos se relacionan con la gravedad <sup>312, 318</sup> y con la insuficiencia renal <sup>125, 313-314</sup>. En pacientes con SS los niveles son más altos <sup>314-315, 317-320</sup> y se relacionan con variables hemodinámicas como la presión arterial pulmonar sistólica, presión de aurícula derecha, frecuencia cardiaca y resistencias vasculares pulmonares. Solo un estudio encuentra relación con la mortalidad <sup>317</sup>.

No se han publicado estudios que de forma específica valoren los niveles de ET en SDMO por SG.



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. HIPÓTESIS

La sepsis es un síndrome heterogéneo con manifestaciones clínicas muy variables. Mientras que hay pacientes que en fases muy iniciales de la sepsis se presentan con disfunción multiorgánica grave y mortalidad precoz, otros enfermos se presentan inicialmente con un cuadro menos grave, disfunción orgánica más moderada, mortalidad más tardía o que incluso pueden llegar a sobrevivir a la sepsis. El endotelio es el órgano diana de la sepsis y la lesión endotelial contribuye a la disfunción orgánica de la SG. La lesión endotelial la podemos evidenciar mediante el incremento de los mediadores de origen endotelial.

La presentación clínica del paciente debería tener una correspondencia con la magnitud o intensidad de la lesión endotelial por lo que la existencia de altos niveles de mediadores de origen endotelial se debería asociar a mayor gravedad, disfunción orgánica más intensa y peor pronóstico.

La hipótesis de esta tesis doctoral es que existe una asociación entre el grado de lesión endotelial (expresada por diferentes mediadores de origen endotelial) y:

1. La intensidad de la disfunción orgánica (valorada como disfunción versus fallo multiorgánico).
2. El grado de disfunción orgánica (analizada mediante la escala SOFA).
3. Los patrones de presentación clínica de la SG.
4. La mortalidad de la SG.

Para dar respuesta a esta hipótesis, se ha estudiado la función endotelial mediante la determinación de los mediadores de origen endotelial en los pacientes con SG y SDMO ingresados en UCI.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la relación de los mediadores de origen endotelial con la gravedad, la disfunción orgánica y la mortalidad de la SG.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir el comportamiento del endotelio en la SG.
2. Caracterizar el grado de magnitud de la lesión endotelial de la SG.
3. Describir el papel de los mediadores de origen endotelial en la disfunción orgánica de la SG.
4. Estudiar las características clínicas y evolutivas del síndrome de disfunción multiorgánica inducido por la SG.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

Este estudio ha sido realizado en el Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona durante el periodo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 1998. El Hospital General Vall d'Hebron es un hospital de tercer nivel con 710 camas, situado en un área urbana con una población superior a los 3 millones de habitantes, siendo también hospital de referencia para la mayor parte de Cataluña.

La casuística del presente estudio ha sido obtenida a partir de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Vall d'Hebron. La Unidad de Cuidados Intensivos es una unidad polivalente, en la que se tratan a pacientes con procesos médicos o quirúrgicos graves. La Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron dispone, a su vez, de unidades monográficas de atención al paciente crítico como son la Unidad Coronaria, la Unidad de Postoperados de Cirugía Cardíaca, la Unidad de Cuidados Intensivos Traumatológicos y la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Por ello, el presente estudio no ha incluido la participación de pacientes críticos coronarios, pediátricos y politraumáticos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d' Hebron (PR (HG) 81-96).

## **3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Existencia de SG de menos de 12 horas de evolución.

### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que por su enfermedad de base se considera que su esperanza de vida no fuera superior a 28 días.
2. Pacientes con órdenes de no reanimación.
3. Pacientes que presentaban alteraciones conocidas de la hemostasia no inducidas por el proceso séptico actual.
4. Pacientes que precisaran tratamiento anticoagulante.
5. Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
6. Pacientes con neutropenia no secundaria al proceso séptico.
7. Pacientes que habían recibido fármacos en investigación relacionados con la sepsis o con la hemostasia en los 30 días anteriores a su inclusión en el estudio.
8. Pacientes con quemaduras superiores al 35% de su superficie corporal total.

### 3.2.3 GRUPO DE PACIENTES CONTROL

El grupo de pacientes control estuvo constituido por pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva que no tenían evidencia de sepsis ni de disfunción orgánica.

### 3.2.4 CONCEPTOS

Para las definiciones de infección, bacteriemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SG, SS y disfunción multiorgánica hemos seguido las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la ACCP/SCCM de 1992 <sup>23</sup>. A continuación se exponen los criterios específicos que definen cada una de las diferentes condiciones:

- ◆ Infección: Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión por éstos de tejidos del huésped que en condiciones normales son estériles.
- ◆ Bacteriemia: Presencia de microorganismos detectables en sangre.
- ◆ Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Respuesta inflamatoria sistémica a una amplia variedad de procesos como la sepsis, pancreatitis, politraumatismo, grandes quemaduras, etc. La respuesta se manifiesta con 2 ó más de las siguientes condiciones:
  - Temperatura central > 38° C ó < 36° C. Se define temperatura central como la obtenida a nivel rectal o por medio de un catéter central.

- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, en ausencia de tratamiento betabloqueante.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg o la necesidad de ventilación mecánica por el proceso que ha inducido la respuesta inflamatoria.
- Recuento leucocitario > 12.000 cel/mm<sup>3</sup> ó < 4.000 cel/mm<sup>3</sup> ó más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

Estas alteraciones deben representar una alteración aguda con respecto a la basal, inducidas por el proceso agudo y en ausencia de otras causas que pudieran justificarlas.

- ◆ SEPSIS: Respuesta inflamatoria sistémica a la infección. Dicha respuesta se manifiesta por los mismos criterios de SRIS, a los que se debe añadir la existencia de infección (sospechada o documentada).
- ◆ SG: Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión y las alteraciones en la perfusión pueden incluir, pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.
- ◆ SS: Sepsis asociada a hipotensión. Se define hipotensión como la presión arterial sistólica inferior o igual a 90 mmHg o presión arterial media inferior o igual a 70 mmHg, durante al menos durante una hora, a pesar de una adecuada reposición de volumen, estado de volumen intravascular adecuado y/o necesidad de vasopresores para mantener una presión sanguínea sistólica igual o superior a 90 mmHg o una presión arterial media igual o superior a 70 mmHg. Los pacientes con tratamiento inotrópico o vasopresor



pueden no estar hipotensos en el momento en el que se valoran las alteraciones de la perfusión.

La reposición de líquidos adecuada o el volumen intravascular adecuado se definen por uno o más de las siguientes condiciones:

- Administración de una perfusión endovenosa de volumen ( $\geq 500$  ml de solución cristalinoide,  $\geq 20$  g de albúmina, o  $\geq 200$  ml de otros coloides administrados durante un periodo de tiempo no superior a los 30 minutos).
- Presión capilar pulmonar  $\geq 12$  mmHg.
- Presión venosa central  $\geq 8$  cm H<sub>2</sub>O

Los vasopresores se definen como la administración de dopamina a dosis  $\geq 5\mu\text{g/Kg/min}$ , o la administración de noradrenalina a cualquier dosis.

### **3.2.5 CRONOLOGÍA DE LA INCLUSIÓN**

Los pacientes con sepsis se incluyeron en las primeras 12h de evolución de la sepsis y fueron estudiados durante los primeros 28 días de evolución, a excepción de aquellos pacientes que fallecieron o que fueron dados de alta del Servicio de Medicina Intensiva antes del día 28.

Los pacientes del grupo control fueron incluidos de forma aleatoria entre los pacientes que no presentaron sepsis ni disfunción orgánica en las primeras 12h de su ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva.

### 3.3. PROTOCOLO DE TRABAJO

La evolución de los pacientes incluidos en el estudio fue valorada de forma prospectiva mediante un protocolo de recogida de datos, diseñado de forma exclusiva para el presente estudio, que se expone a continuación:

- A. Datos de filiación: edad, sexo, número de historia clínica, fecha de ingreso hospitalario, fecha de ingreso en la UCI, fecha de inicio de la sepsis (fecha en la que el paciente cumple criterios de sepsis) y horas de evolución de la misma, evolución (vivo o éxitus), causa del éxitus (shock, SDMO, SDRA, muerte cerebral, otras), relación del éxitus con la sepsis, fecha del éxitus y fecha de alta de UCI.
  
- B. Datos epidemiológicos respecto a la situación basal del enfermo: estado de salud basal, valorado mediante el índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) <sup>2</sup> durante las primeras 24 horas de inclusión en el estudio (anexo 1).
  
- C. Datos epidemiológicos relativos al motivo de ingreso en UCI: mediante la valoración de:
  1. Tipo de paciente:
    - Paciente médico: pacientes que al ingreso presentan una patología cuya terapia no incluye procedimientos quirúrgicos.
    - Paciente quirúrgico: pacientes que ingresan en UCI en el postoperatorio inmediato de cirugía urgente o programada, o aquellos que ingresan en UCI por complicaciones en la evolución de su postoperatorio.

2. Motivo de ingreso en UCI:

- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Sepsis o SS.
- Coma
- Postoperatorio de cirugía abdominal programada o urgente.
- Postoperatorio de cirugía vascular programada o urgente.
- Postoperatorio de neurocirugía programada o urgente
- Postoperatorio de cirugía maxilofacial programada o urgente
- Postoperatorio de cirugía urológica programa o urgente
- Pancreatitis aguda.
- Otros.

D. Datos epidemiológicos relativos a la infección: valorando:

1. Lugar de adquisición de la infección:

- Extrahospitalaria: Se definió infección extrahospitalaria aquella infección en la que sus signos y/o síntomas aparecían antes o durante las 48 primeras horas de hospitalización.
- Intrahospitalaria: Se definió infección intrahospitalaria aquella infección en la que sus manifestaciones clínicas aparecían con posterioridad a las 48 horas del ingreso en el hospital. Las infecciones presentes en el momento del ingreso en el hospital se consideraron intrahospitalarias cuando estaban epidemiológicamente relacionadas con una hospitalización previa.

- IntraUCI: Se definió como infección adquirida en UCI aquella infección en la que sus manifestaciones clínicas aparecían a partir de las 48 horas del ingreso en UCI sin que estuviera presente ni en periodo de incubación en el momento del ingreso, o cuando fue diagnosticada en las 72 horas siguientes al alta de UCI. La neumonía aparecida antes de las 48 horas de estancia en UCI también se interpretó como adquirida en UCI cuando existía evidencia de broncoaspiración o de maniobras exploradoras de vías aéreas durante ese período y no existía sospecha clínica ni radiológica en el momento del ingreso en UCI.

2. Foco de infección: El foco de infección se estableció en función de la sospecha clínica y del aislamiento de microorganismos en dicho lugar. En los casos en los que los cultivos del foco fueron negativos, el foco de infección fue establecido en función del resultado de los datos clínicos y de las exploraciones complementarias.

- E. Datos clínicos: los datos clínicos más relevantes en relación con la evolución del fracaso multiorgánico se analizaron en el momento de la inclusión del enfermo y posteriormente a las 12h, 24h, 48h, 72h y séptimo día de evolución del paciente. Los datos clínicos analizados son los siguientes: tensión arterial sistólica (mm Hg), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto), temperatura (°C), presión venosa central (cm H<sub>2</sub>O), diuresis (ml/h) y nivel de conciencia valorado siguiendo la escala de Glasgow Score Coma (GSC). Aquellos pacientes que precisaban de tratamiento con fármacos sedantes, se consideró que su nivel de conciencia era igual al existente antes del inicio de la sedación, siempre y

cuando no se evidenciara deterioro neurológico en la exploración física o éste fuera sospechado por la evolución clínica.

En los pacientes portadores de catéter en la arteria pulmonar, se realizó estudio hemodinámico para determinación del gasto cardíaco (L/min), índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>), resistencias vasculares sistémicas (dinas/seg/cm<sup>3</sup>) y pulmonares (dinas/seg/cm<sup>3</sup>).

También se analizaron el requerimiento de ventilación mecánica, de sedación, de técnicas de depuración renal extracorpóreas, de soporte vasoactivo (dosis administrada de dopamina y dobutamina en µg/kg/min y de noradrenalina en µg/min), la fracción inspirada de oxígeno y la terapia antimicrobiana utilizada.

- F. Determinaciones de laboratorio: Se analizaron las variables analíticas que el laboratorio central del Hospital General Vall d'Hebron realiza de forma regular, y las que se consideraron más importantes y significativas para la evaluación de la evolución clínica de la sepsis y del SDMO. Los controles analíticos se realizaron en el momento de la inclusión y posteriormente a las 12h, 24h, 48h, 72h y en el séptimo día de evolución del paciente.

Se analizaron los siguientes parámetros analíticos, todos ellos en sangre periférica venosa: leucocitos (10<sup>9</sup> células/mL), existencia de formas jóvenes (%) o desviación de la fórmula leucocitaria hacia la izquierda, hematocrito (%), hemoglobina (g/dL), plaquetas (10<sup>9</sup> células /mL), tiempo de protrombina o de Quick (% de actividad), ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos, resultado de la división del tiempo de tromboplastina parcial activada del paciente entre el tiempo de

tromboplastina parcial activada del control determinado por el laboratorio), fibrinógeno derivado (g/L), dímeros D (ng/mL), productos de degradación del fibrinógeno (g/L), antitrombina III (%), PC (%), creatinina (mg/dL), bilirrubina total (mg/dL). En sangre arterial se analizaron sodio (meq/L), potasio (meq/L) y la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>).

Además, y también en sangre periférica, se analizaron TNF- $\alpha$  (pg/mL), IL-1  $\beta$  (pg/mL), IL-6 (pg/mL) e IL-10 (pg/mL).

- G. Datos microbiológicos: Los datos microbiológicos permitieron la verificación de que la respuesta inflamatoria que presentaba el paciente era secundaria a la sepsis.

En el momento de la inclusión del paciente en el presente estudio, y al mismo tiempo que se obtenían las muestras de sangre para la determinación de los mediadores objeto de estudio, se realizaron 2 hemocultivos seriados, separados por un período de tiempo no superior a 20 minutos, y cultivos de diferentes muestras de fluidos del organismo (en función del foco de sepsis sospechado). Durante la evolución del enfermo, se practicaron nuevos cultivos siempre y cuando la evolución del paciente así lo requiriese. En aquellos casos en los que la sospecha clínica así lo indicaba, también se realizaron las oportunas investigaciones serológicas para la identificación del microorganismo causal.

Se realizaron todas aquellas exploraciones complementarias (estudios radiológicos, gammagráficos, e histológicos) necesarias que permitieran el diagnóstico del foco de infección.

Los pacientes fueron clasificados en función de los cultivos realizados en el momento de la inclusión, así como los realizados en las 48 previas y posteriores al mismo, en los siguientes grupos:

1. Sepsis por microorganismos aerobios gram-positivos.
2. Sepsis por microorganismos aerobios gram-negativos.
3. Sepsis por anaerobios.
4. Sepsis polimicrobiana: definida como aquella en la que se aislaban, de forma significativa, dos ó más microorganismos en una misma muestra de cultivo.
5. Sepsis por hongos.
6. Sepsis sin confirmación microbiológica: definida como aquella en la que en ninguno de los cultivos realizados se evidenció crecimiento significativo de microorganismos.

### **3.4. CONTROL EVOLUTIVO**

#### **3.4.1. EVOLUCIÓN EN UCI**

Los pacientes fueron controlados hasta el día 28 de inclusión en el estudio o hasta su fallecimiento si éste fue previo. Aquellos pacientes que fueron dados de alta del Servicio de Medicina Intensiva antes del día 28, fueron posteriormente controlados durante su ingreso en el hospital hasta dicho día para analizar las morbilidades. En todos los pacientes se recogió la fecha de alta del Servicio de Medicina Intensiva y en caso de éxitus, la fecha de éste.

#### **3.4.2. GRAVEDAD**

Se valoró la gravedad de los pacientes, en el momento de la inclusión a través de la escala APACHE II<sup>2</sup> (Anexo 1).

#### **3.4.3. LESIÓN PULMONAR AGUDA**

Se valoró la existencia de lesión pulmonar aguda en el momento de la inclusión del paciente en el estudio, y posteriormente a las 12h, 24h, 48h, 72h y 7º día de evolución desde la inclusión en el estudio, y en aquellos enfermos que no la presentaban inicialmente, se valoró su aparición durante la evolución de la sepsis.

La lesión pulmonar aguda fue definida siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso entre la American Thoracic Society y la European Society of Intensive Care Medicine de 1992<sup>321</sup>. En esta conferencia se estableció que la lesión



pulmonar aguda debía clasificarse en 2 tipos: Lesión Pulmonar Aguda (LPA) y el Síndrome de Distress Respiratorio agudo (SDRA).

La LPA se definió como:

1. Inicio agudo.
2. Oxigenación: relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  independientemente de la presión positiva final espiratoria (PEEP).
3. Radiografía de tórax: presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.
4. Presión de enclavamiento pulmonar  $\leq 18$  mmHg, o ausencia de evidencia clínica de elevación de la presión de aurícula izquierda.

El SDRA se definió por los mismos criterios que la LPA, a excepción de la oxigenación, ya que se exigía una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  independientemente de la PEEP.

#### **3.4.4. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO)**

La disfunción orgánica relacionada con la sepsis fue valorada en el momento de inclusión del paciente en el estudio, y posteriormente a las 12h, 24h, 48h, 72h y 7º día de evolución desde la inclusión en el estudio.

El SDMO fue definido siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la American College of Chest Physicians y de la Society of Critical Care Medicine de 1992 <sup>23</sup>. En esta conferencia se definió al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) como aquel síndrome clínico caracterizado por el desarrollo progresivo, pero potencialmente reversible, de una disfunción fisiológica en dos ó más órganos o sistemas inducida por diversos estímulos, entre los que se incluye la sepsis.

La disfunción orgánica se analizó mediante la escala SOFA <sup>3</sup>. El índice SOFA fue elegido, respecto a otros índices, por ser un índice de tipo descriptivo, de cálculo sencillo pues se basa en el análisis de variables clínicas y de laboratorio fácilmente disponibles en un Servicio de Medicina Intensiva, y especialmente, por su capacidad de individualizar la intensidad del grado de disfunción de cada órgano.

Se considera órgano disfuncionante aquel cuya alteración en la escala SOFA presenta una puntuación entre 1 y 2, mientras que la puntuación de 3 ó 4 define el órgano con fallo. La escala SOFA se describe en el Anexo 2.

Para el análisis de la disfunción orgánica hemos utilizado los siguientes conceptos, todos ellos derivados de la escala SOFA:

- SOFA inicial, para el análisis de la disfunción orgánica inicial y que corresponde a la puntuación de SOFA que presenta el enfermo cuando se incluye en el estudio.
- SOFA máximo, para el análisis de la máxima disfunción orgánica alcanzada por el paciente y que corresponde a la mayor puntuación de la escala SOFA alcanzada por el paciente durante la evolución de la SG.
- SOFA delta, para el análisis de la evolución de la disfunción orgánica y que corresponde al resultado de restar al SOFA máximo el SOFA inicial <sup>65</sup>.
- Número inicial de órganos disfuncionantes, para el análisis de la disfunción orgánica inicial y que corresponde al número de órganos que presentan inicialmente puntuación en la escala SOFA  $\geq 1$ .
- Número máximo de órganos disfuncionantes, para el análisis de la máxima disfunción alcanzada por el paciente y que corresponde al

máximo número de órganos que durante la evolución de la sepsis presentan puntuación en la escala SOFA  $\geq 1$ .

- Número inicial de órganos con SOFA 1-2, para el análisis de la disfunción orgánica inicial y que corresponde al número de órganos que presentan inicialmente puntuación en la escala SOFA = 1-2 (disfunción orgánica).
- Número inicial de órganos con SOFA 3-4, para el análisis de la disfunción orgánica inicial y que corresponde al número de órganos que presentan inicialmente puntuación en la escala SOFA = 3-4 (fallo orgánico).
- Número de órganos con SOFA máximo 1-2, para el análisis de la máxima disfunción orgánica alcanzada durante la evolución de la sepsis y que corresponde al número de órganos que presentan puntuación en la escala SOFA máximo = 1-2 (disfunción orgánica).
- Número de órganos con SOFA máximo 3-4, para el análisis de la máxima disfunción orgánica alcanzada durante la evolución de la sepsis y que corresponde al número de órganos que presentan puntuación en la escala SOFA máximo = 3-4 (fallo orgánico).

Los pacientes con sepsis fueron clasificados en dos subgrupos en función de la magnitud de la disfunción orgánica <sup>322-323</sup>:

1. Un primer subgrupo, denominado **“subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica”**, está formado por todos aquellos pacientes que en las primeras 12h de evolución presentaron disfunción multiorgánica pero sin cumplir criterios de fallo multiorgánico. En este subgrupo se englobaron todos aquellos pacientes que presentaron disfunción orgánica

(SOFA > 1) en dos ó más órganos o sistemas pero de los que solamente uno de ellos o ninguno estaba en situación de fallo orgánico (SOFA 3-4).

2. Un segundo subgrupo, llamado “**subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico**”. Este subgrupo está constituido por aquellos pacientes que en las primeras 12h de evolución de la sepsis presentaron 2 ó más órganos o sistemas con una disfunción igual o superior a 3 puntos en la escala SOFA. Estos pacientes presentaron, por tanto, fallo en dos ó más órganos mientras que el resto de los órganos podía tener función normal (SOFA = 0) o disfunción (SOFA = 1-2).

#### **3.4.5. MORTALIDAD**

El resultado de la evolución de la sepsis fue valorado en función de la supervivencia del paciente (paciente superviviente o éxitus).

Se valoró la mortalidad de los pacientes durante su ingreso en UCI, y la causa del éxitus se clasificó en 5 tipos:

1. **SS**: pacientes fallecidos en situación de SS (grado de disfunción cardiovascular con un índice SOFA igual o superior a 3 puntos) sin presencia de SDMO asociado.
2. **SDMO**: pacientes fallecidos por SDMO.
3. **SDRA**: pacientes en los que la causa del éxitus se atribuyó a hipoxemia secundaria a SDRA por sepsis.

4. Muerte encefálica: pacientes en los que se diagnosticó muerte encefálica.
5. Otras causas.

También se valoró el momento del éxitus del paciente, y en función de ello, la mortalidad se clasificó en 3 tipos cronológicos distintos:

1. Precoz: paciente fallecido después de las primeras 12 horas y antes de las 72 horas de evolución de la sepsis.
2. Intermedia: paciente fallecido entre el 4º y el 7º día de evolución del proceso séptico.
3. Tardía: paciente fallecido a partir del 8º día de evolución de la sepsis y hasta los 28 días.

### **3.5. ESTUDIO DE LOS MEDIADORES**

Durante el desarrollo del presente estudio se determinaron los principales mediadores de origen endotelial que participan o regulan el sistema coagulativo (TF, TFPI, TMD, FVW), el sistema fibrinolítico (t-PA y PAI-1) y el flujo sanguíneo regional (NO y ET).

Los valores de normalidad de los mediadores investigados, fueron obtenidos en nuestro laboratorio a partir del análisis de sangre donada por voluntarios donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos.

Para el análisis estadístico posterior, en todos aquellos resultados en los que la concentración de la molécula en estudio no fue detectable, se les asignó un valor igual al límite inferior de detención de la técnica.

Todos los mediadores relacionados con la hemostasia fueron analizados por la Unitat de Recerca d'Hemostàsia del Hospital General Vall d'Hebron, que cumple los criterios de calidad exigidos por la ECAT Foundation (International Thrombophilia External Quality Assessment Scheme, Leiden, The Netherlands).

#### **3.5.1. REGOGIDA DE MUESTRAS DE SANGRE**

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó una extracción de sangre en las primeras 12 horas del diagnóstico clínico de sepsis.

La muestra de sangre fue obtenida a través de un catéter intraarterial situado en la arteria radial o femoral, tras desechar los 3 primeros mililitros de sangre. Posteriormente la sangre fue distribuida en tubos estériles (Vacutainer Beckton

Dickinson, Plymouth, United Kingdom) suplementados con heparina para la determinación de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> y nitratos, y con citrato (0.129 M en la proporción de 1 volumen de anticoagulante por 9 volúmenes de sangre) para la determinación de TF, TFPI, FVW, TMD, t-PA, PAI-1 y ET.

Inmediatamente después, las muestras de sangre fueron centrifugadas durante 15 minutos a 4.200 RPM y a una temperatura de 4° C (Laborzentrifugen 3K10 SIGMA, Germany), repartiendo la muestra de plasma desprovisto de plaquetas o suero en diferentes alícuotas de Eppendorf de 1.5 mL, para ser posteriormente almacenadas a -80° C en un congelador (modelo 825, Forma Scientific, Ohio, USA) hasta su análisis.

### **3.5.2. DETERMINACIÓN DE TF**

La determinación de TF fue realizada por método ELISA, utilizando el reactivo Imubind Tissue Factor (American Diagnostica INC, Greenwich, USA).

El principio del método, basado en un ELISA tipo sandwich, consiste en la captura antigénica (TF) por anticuerpos monoclonales murinos anti-TF humano.

Los valores de normalidad obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=39), fueron de  $7.11 \pm 3.6$  pg/mL (intervalo 0.1 - 29 pg/mL). El límite de sensibilidad fue 0.1 pg/mL.

### **3.5.3. DETERMINACIÓN DE TFPI**

La determinación del TFPI se realizó por método ELISA, utilizando el reactivo Imubind TFPI (American Diagnostica INC, Greenwich, USA).

El método, basado en el principio “sandwich”, cuantifica la concentración de TFPI en plasma, a partir de anticuerpos monoclonales murinos anti-TFPI humano.

Los valores de normalidad obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=33), fueron de  $72.7 \pm 15.3$  ng/mL (intervalo 42 - 103 ng/mL). El límite de sensibilidad de la técnica fue 0.36 ng/mL.

#### **3.5.4. DETERMINACIÓN DE TMD**

La determinación de TMD fue realizada por método ELISA, utilizando el reactivo Asserachrom-Thrombomoduline (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France).

El método, basado en el principio “sandwich”, detecta la presencia de TMD en plasma. La muestra plasmática se diluyó en una proporción 1/10 para efectuar la lectura de los resultados en la curva de calibración establecida por el fabricante. La intensidad de color leída a 492 nm es directamente proporcional a la cantidad de TMD en el plasma.

Los valores de normalidad obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=18), fueron de  $21.6 \pm 6.09$  ng/mL (intervalo 8.9 - 33.3 ng/mL).

#### **3.5.5. DETERMINACIÓN DE FVW**

El FVW fue determinado por método ELISA, utilizando el reactivo Asserachrom vWF (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France).



La técnica, basada en el principio “sandwich”, cuantifica la cantidad de FVW en plasma, a partir de anticuerpos monoclonales murinos anti-FVW humano. La muestra plasmática se diluyó en una proporción 1/ 10 para efectuar la lectura de los resultados en la curva de calibración establecida por el fabricante. La intensidad de color leída a 492 nm es directamente proporcional a la cantidad de FVW en el plasma.

Los valores de normalidad obtenidos a partir de donantes sanos habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=26), fueron de  $116.2 \pm 36 \%$  (intervalo 44 – 188 %).

### **3.5.6. DETERMINACIÓN DE t-PA**

El t-PA antigénico fue determinado por método ELISA (TintElize t-PA, Biopool International, Sweden) no competitivo tipo sandwich y procesado de técnicas manual, según adaptación de la técnica de Ranby et al <sup>323</sup>.

Los valores de referencia, obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=26), fueron de  $7.5 \pm 3.2$  ng/mL (intervalo 1.1 – 13.9 ng/mL). La sensibilidad del método fue de 1.5 ng/mL.

### **3.5.7. DETERMINACIÓN DE PAI-1**

El PAI-1 antigénico fue determinado por método ELISA (TintElize PAI-1, Biopool International, Sweden) no competitivo tipo sandwich que utiliza anticuerpos monoclonales o policlonales, o una combinación de ambos.

Esta técnica detecta tanto el PAI-1 libre como el PAI-1 que está formando complejo con el t-PA.

Para la realización de este método el plasma de los pacientes fue diluido a 1/3 o 1/5 según la concentración esperada.

Los valores de referencia, obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=20), fueron de  $32.8 \pm 10.1$  ng/mL (intervalo 12.5 - 53.2 ng/mL). El límite de sensibilidad de la técnica fue de 0.5 ng/mL.

### **3.5.8. DETERMINACIÓN DE NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>**

La determinación NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, como equivalentes a metabolitos estables de NO, se realizó por la reacción de Griess <sup>325</sup>.

Para la determinación de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> las muestras fueron desproteinizadas antes del análisis con ácido sulfosalicílico al 35%. En el sobrenadante se determinó la concentración de nitritos y nitratos. La determinación de nitratos requirió una reducción previa de nitrato a nitrito, mediante el paso de las muestras a través de una columna de cadmio cubierta de plata (100 mesh). Se analizaron los estándares de nitrito sódico y nitrato sódico, entre 5 a 50 nmol/mL para comprobar la eficacia de la columna.

### **3.5.9. DETERMINACIÓN DE ET**

La determinación de ET se realizó por método ELISA, utilizando el reactivo Big-endothelin (Biomedica-Gruppe, Vienna, Austria).

La técnica, basada en el principio sandwich, determina cuantitativamente la concentración plasmática de ET.

Los valores de normalidad obtenidos a partir de donantes habituales de sangre y personal de staff supuestamente sanos (n=39), fueron de  $0.585 \pm 0.141$  fmol/mL (intervalo 0.303-0.867 fmol/mL). El límite de sensibilidad de la técnica fue de 0.05 fmol/mL.

### **3.6. GESTIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS**

Todos los datos necesarios para la valoración de los resultados se tabularon en una base de datos específica mediante el programa informático SPSS for Windows 9.0.

En la base de datos, los resultados se introdujeron por bloques descriptivos, que a continuación se resumen:

1. Datos de filiación del paciente.
2. Datos epidemiológicos generales.
3. Datos clínicos referentes a la enfermedad actual.
4. Datos analíticos.
5. Datos referentes al estudio microbiológico.
6. Datos evolutivos clínicos.
7. Determinaciones plasmáticas de mediadores inflamatorios y de la hemostasia.

### **3.7. MÉTODO ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas con distribución normal se han expresado en forma de media  $\pm$  desviación estándar, mientras que las que seguían una distribución no normal se han expresado en forma de mediana y rango intercuartil (25-75%). Las variables categóricas se han expresado como porcentaje.

En la comparación entre grupos para variables numéricas se ha utilizado el test de la T de Student. Para la comparación de proporciones se ha usado el test de la chi cuadrado y el test exacto de Fisher.

Para la correlación de variables cuantitativas con distribución normal se ha utilizado el test de correlación de Pearson, y el de Spearman para la correlación de las variables que no seguían distribución normal. Se ha considerado un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

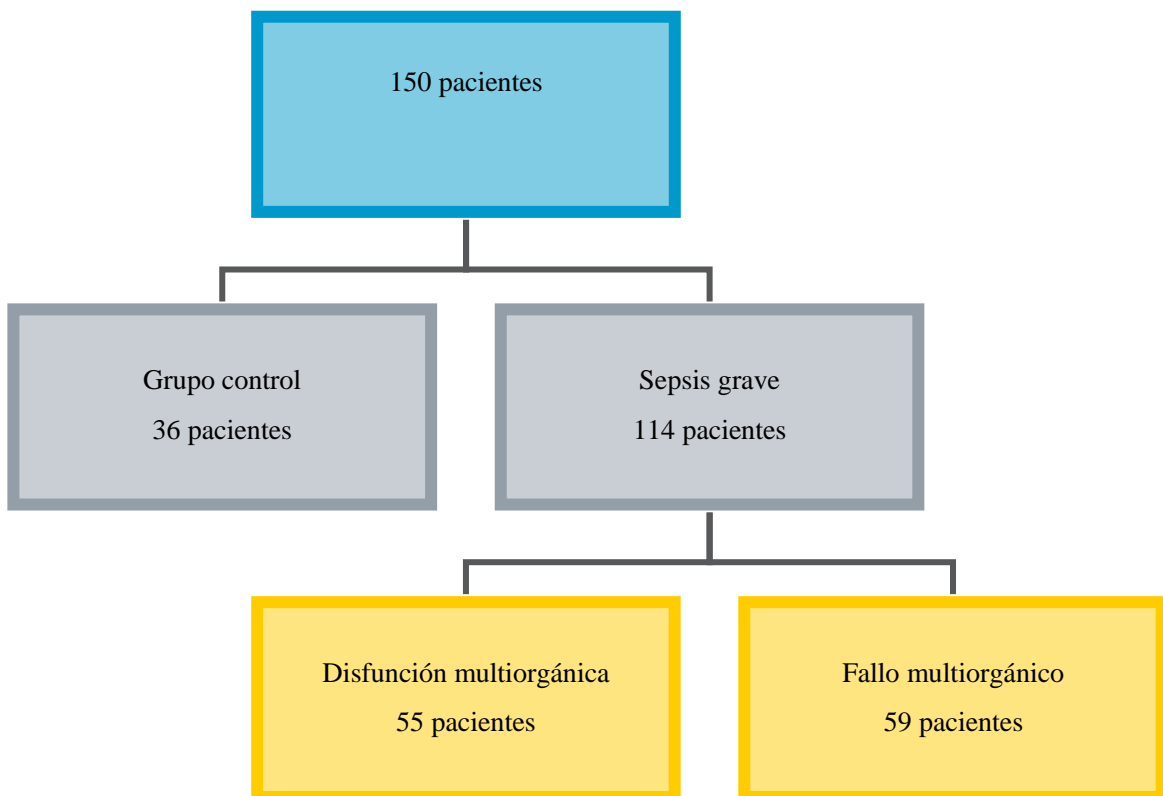
# RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha estudiado a un total de 150 pacientes: 36 como grupo control y a 114 como grupo de SG. Este grupo de pacientes con SG, a su vez está constituido por 2 subgrupos: el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica con un total de 55 enfermos, y el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico con un total de 59 enfermos.

La población de estudio se muestra en el siguiente diagrama.



## 4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CONTROL

El grupo control está constituido por 36 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva sin evidencia de sepsis ni de disfunción orgánica en el momento de su inclusión en el estudio.

Las características de los pacientes se describen en la columna 2 de la tabla 2.

Características epidemiológicas	Control (n=36)	Sepsis grave (n=114)	p <sup>1</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>2</sup>
Edad (años) *	51.31 ± 16.1	61.22 ± 16.03	<b>0.001</b>	61.37 ± 14.52	61.09 ± 13.69	0.915
Sexo masculino (%)	72.2	68	0.666	69	68	0.882
APACHE II *	14.36 ± 7.07	23.16 ± 8.42	<b>&lt;0.0001</b>	19.54 ± 7.1	26.05 ± 8.52	<b>&lt;0.0001</b>
Tipo de paciente médico (%)	50	42	0.421	42	42	0.994
Estancia en UCI (días) <sup>ϕ</sup>	9 (5-25-20)	11 (6-22.5)	0.995	14 (8-21)	8 (3-230)	0.902

Tabla 2. Características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. p<sup>1</sup>: diferencias entre el grupo control y grupo con SG. p<sup>2</sup>: diferencias entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar. <sup>ϕ</sup>: resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo control presentó infección, a excepción de un paciente que fue diagnosticado de tétanos. En este paciente la infección se circunscribió a la herida, sin presentar signos de sepsis. Los cultivos de las diversas muestras biológicas analizadas, así como los hemocultivos, fueron negativos, a excepción del enfermo con tétanos, en el que se obtuvo crecimiento *C. tetani* en el



cultivo del exudado de la herida. Los motivos de ingreso se describen en la segunda columna de la tabla 3.

En el momento de la inclusión 25 pacientes (70%) precisaban ventilación mecánica. De ellos, cinco evolucionaron a lesión pulmonar aguda y seis a SDRA. Ninguno de los pacientes presentaba situación de shock en el momento de la inclusión, aunque posteriormente dos evolucionaron a shock (uno atribuido a beriberi y el otro a hemorragia aguda).

<b>Motivos de ingreso (n, %)</b>	<b>Control (n=36)</b>	<b>Sepsis Grave (n=114)</b>	<b>Disfunción multiorgánica (n=55)</b>	<b>Fallo multiorgánico (n=59)</b>
Cirugía abdominal electiva	5 (14)	8 (7)	5 (9)	3 (5)
Cirugía abdominal urgente	-	15 (13)	7 (13)	8 (13)
Cirugía maxilofacial electiva	1 (3)	1 (1)	-	1 (2)
Cirugía vascular electiva	1 (3)	5 (4)	1 (2)	4 (7)
Cirugía vascular urgente	-	1 (1)	-	1 (2)
Neurocirugía	7 (19)	2 (2)	1 (2)	1 (2)
Cirugía urológica electiva	1 (3)	-	-	-
Cirugía torácica electiva	1 (3)	-	-	-
Pancreatitis aguda	2 (5)	8 (7)	4 (7)	4 (7)
Ictus isquémico	1 (3)	-	-	-
Hemorragia cerebral intraparenquimatosa	5 (13)	-	-	-
Hemorragia subaracnoidea	1 (3)	-	-	-
Hemorragia cerebelosa	1 (3)	-	-	-
Coma	-	6 (5)	3 (5)	3 (5)
Insuficiencia respiratoria aguda	8 (22)	22 (19)	10 (18)	12 (20)
Tétanos	1 (3)	-	-	-
Politraumatismo	1 (3)	-	-	-
Sepsis-shock séptico	-	37 (32)	19 (34)	18 (30)
Otros	-	9 (8)	5 (9)	4 (7)

Tabla 3. Motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio.

Ninguno de ellos presentó disfunción multiorgánica en la inclusión en el estudio.

Durante su evolución, 5 enfermos desarrollaron SDMO.

La mortalidad global del grupo control fue de 22.2% (8 pacientes). Las causas de muerte fueron SDMO en 2 enfermos (25%), muerte encefálica en cinco (63.5%) y en un paciente (13.5%) se limitó el esfuerzo terapéutico.

### 4.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CON SEPSIS Y COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

Se han incluido a 114 pacientes con SG. Este grupo se ha clasificado en 2 subgrupos en función del grado de disfunción orgánica que presentaron en las primeras 12h de evolución de la sepsis cuantificada por la escala SOFA:

- **Subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica**: constituido por 55 enfermos.
- **Subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico**: constituido por 59 pacientes.

#### 4.3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las características epidemiológicas de los pacientes del grupo de SG y de los subgrupos con disfunción multiorgánica y con fallo multiorgánico se describen en las columnas 3, 5 y 6 de la tabla 2.

Se han encontrado diferencias significativas entre la edad media del grupo de pacientes control con respecto a los pacientes con sepsis, pero no entre los pacientes del subgrupo disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico. No existieron diferencias entre la distribución por sexo en ninguno de los grupos de estudio.

Los enfermos con SG tuvieron más gravedad que los pacientes del grupo control, y a su vez los pacientes con fallo multiorgánico presentaron mayor gravedad que los enfermos con disfunción multiorgánica.

Los motivos de ingreso se describen en las columnas 3, 4 y 5 de la tabla 3. No existieron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con SG ( $p = 0.421$ ) ni entre los pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico ( $p = 0.994$ ).

#### **4.3.2. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO**

Los datos microbiológicos se describen en la tabla 4.

En los pacientes sépticos, el tipo de infección más frecuente fue la comunitaria seguida de la infección adquirida en UCI y de la infección intrahospitalaria. No existieron diferencias significativas entre los pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico.

El foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio seguido del abdominal y del urinario. No existieron diferencias significativas en la comparación de los grupos.

La confirmación microbiológica de la sepsis se obtuvo en el 80.7% de los pacientes con SG y no existieron diferencias entre los pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico. La sepsis fue principalmente monomicrobiana y fueron más frecuentes las infecciones por bacilos gramnegativos sin diferencias significativas entre los grupos.

Datos microbiológicos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=59)	Fallo multiorgánico (n=55)	p
Lugar de adquisición (n, %)				0.760
Comunitaria	57 (50.0)	28 (50.9)	29 (49.2)	
IntraUCI	33 (28.9)	17 (18.2)	16 (27.1)	
Intrahospitalaria	24 (21.0)	10 (30.9)	14 (23.7)	
Foco de infección (n, %)				0.261
Respiratorio	38 (33.3)	15 (27.3)	23 (39.0)	
Abdominal	27 (23.7)	12 (21.8)	15 (25.4)	
Urinario	12 (10.5)	9 (16.4)	3 (5.0)	
Biliar	5 (4.4)	1 (1.8)	4 (6.8)	
Catéter	4 (3.5)	2 (3.6)	2 (3.4)	
Piel-tejidos blandos	10 (8.8)	5 (9.1)	5 (8.5)	
Sistema nervioso central	6 (5.3)	5 (9.1)	1 (1.7)	
Endocarditis	1 (0.9)	-	1 (1.7)	
Mediastino	6 (5.3)	4 (7.3)	2 (3.4)	
Desconocido	5 (4.4)	2 (3.6)	3 (5.0)	
Confirmación microbiológica sepsis (n, %)	92 (80.7)	47 (86)	45 (76.2)	0.214
Sepsis monomicrobiana (n, %)	63 (68.4)	34 (72.3)	29 (64.4)	0.415
Microorganismos responsables de la sepsis (n, %) *				0.169
BGN	35 (55.5)	20 (31.7)	15 (23.8)	
CGP	22 (34.9)	9 (14.2)	13 (20.6)	
CGN	3 (4.7)	3 (4.7)	-	
An	2 (3.1)	1 (1.58)	1 (1.58)	
Hongos	1 (1.58)	-	1 (1.58)	
Cultivo del foco de sepsis positivo (n, %)	77 (67.5)	44 (80.0)	33 (55.9)	<b>0.009</b>
Hemocultivo positivo (n, %)	43 (37.7)	18 (32.7)	25 (42.4)	0.323
Hemocultivos, aislamientos monomicrobianos (n, %)	35 (81.3)	16 (88.8)	19 (76.0)	<b>0.02</b>
Microorganismos responsables de la bacteriemia (n, %)				
BGN	19 (44.1)	9 (50.0)	10 (40.0)	1.0
CGP	13 (30.2)	4 (22.2)	9 (36.0)	1.0
CGN	3 (6.9)	3 (16.6)	-	-
Polimicrobiana	8 (18.6)	2 (11.1)	6 (24.0)	<b>0.02</b>

Tabla 4. Datos microbiológicos de los pacientes con SG. BGN: bacilos gramnegativos. CGP: cocos grampositivos. CGN: cocos gramnegativos. An: anaerobios. \* Porcentajes calculados sobre los cultivos positivos monomicrobianos del foco de sepsis. p: diferencias entre subgrupo con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico.

La positividad del cultivo del foco de sepsis fue más frecuente en los pacientes con disfunción multiorgánica. El cultivo del foco de sepsis fue negativo hasta en un 44.1% de los pacientes con fallo multiorgánico.

No se han encontrado diferencias en la positividad del hemocultivo, aunque en los pacientes con hemocultivo positivo el aislamiento polimicrobiano fue más frecuente en los pacientes con fallo multiorgánico. La bacteriemia fue principalmente por bacilos gramnegativos en ambos grupos, sin diferencias significativas en la distribución de los microorganismos causales a excepción del aislamiento polimicrobiano que fue más frecuente en los pacientes con fallo multiorgánico.

En los 22 pacientes que presentaron cultivos negativos el diagnóstico clínico fue: peritonitis en 13 casos (59.0%; todos ellos fueron complicaciones postquirúrgicas de cirugía abdominal previa excepto un caso en el que la sepsis apareció en el contexto clínico de pancreatitis aguda; el diagnóstico en todos los casos se basó en la enfermedad actual, exploración física y resultado de exploraciones complementarias como tomografía computarizada abdominal y hallazgos quirúrgicos); neumonía en 6 casos (27.2%, con diagnóstico realizado en base a la enfermedad actual, exploración física e imagen en radiografía de tórax compatible), celulitis en 1 caso (4.5%; diagnóstico basado en enfermedad actual, exploración física y resultado de exploraciones complementarias), colecistitis aguda en otro caso (4.5%; diagnosticado a partir de enfermedad actual, exploración física, resultado de exploraciones complementarias, hallazgos quirúrgicos y confirmación histológica) y colangitis en otro caso (4.5%; diagnóstico realizado en base a enfermedad actual, exploración física y resultado de exploraciones complementarias).

## 4.3.3. DATOS CLÍNICOS

Los datos clínicos se describen en la tabla 5.

Datos clínicos	Control (n=36)	Sepsis grave (n=114)	p1	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p2
FC * (latidos/minuto)	97 ± 25	113 ± 23	<0.0001	114 ± 19	127 ± 25	0.004
PAs * (mmHg)	125 ± 24	102 ± 27	<0.0001	114 ± 29	91 ± 21	<0.0001
T <sup>a</sup> * (°C)	36.0 ± 0.8	38.2 ± 1.4	<0.0001	38.1 ± 1.3	38.3 ± 1.5	0.676
GC * (L/minuto)	-	8.4 ± 2.4	-	8.4 ± 2.3	8.4 ± 2.4	0.762
RVS * (dinas/sg/cm-5)	-	588 ± 266	-	621 ± 67	510 ± 187	0.021
GCS <sup>φ</sup> (puntos)	15 (3.5-15)	15 (15-15)	0.315	15 (15-15)	15 (15-15)	0.195

Tabla 5. Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio p<sup>1</sup>: diferencias entre el grupo control y grupo con SG. p<sup>2</sup>: diferencias entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar. <sup>φ</sup>: resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

El gasto cardíaco (GC) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS) se analizaron únicamente en los pacientes en los que se realizó cateterismo cardíaco derecho mediante colocación de un catéter flotante de termodilución en la arteria pulmonar para el manejo clínico.

Se han encontrado encontrando diferencias significativas entre el grupo control y el grupo SG en las variables FC, PAs y T<sup>a</sup> y entre el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico en las variables FC, PAs y RVS.

## 4.3.4. DATOS ANALÍTICOS

Los datos analíticos se muestran en la tabla 6.

Parámetros analíticos	Control (n=36)	Sepsis grave (n=114)	p <sup>1</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>2</sup>
Creatinina (mg/dL) <sup>φ</sup>	1.0 (0.8-1.2)	1.5 (1.0-2.6)	<0.0001	1.2 (0.89-2.2)	2.0 (1.2-3.0)	0.01
Bilirrubina (mg/dL) <sup>φ</sup>	0.7 (0.6-0.9)	1.1 (0.8-2.7)	0.003	1.0 (0.9-2.1)	1.5 (0.8-3.1)	0.013
pH *	7.41 ± 0.11	7.36 ± 0.07	<0.0001	7.39 ± 0.05	7.34 ± 0.07	<0.0001
TP (%) *	72.8 ± 13.9	58.7 ± 20.1	<0.0001	61.1 ± 20	56.6 ± 20.2	0.247
rTTP *	1.07 ± 0.41	1.51 ± 1.12	0.002	1.28 ± 0.66	1.73 ± 1.38	0.034
Fb (g/L) *	4.3 ± 2.1	5.5 ± 2.4	0.01	5.9 ± 2.3	5.2 ± 2.5	0.169
AT III (%) *	82.1 ± 19.9	53.7 ± 24.5	<0.0001	57.2 ± 24.8	50 ± 23.9	0.186
PC (%) *	85.1 ± 25.3	48.8 ± 32.4	<0.0001	58.9 ± 37.2	38.4 ± 22.8	0.003
D-D (ng/mL) <sup>φ</sup>	1493 (799-2062)	3841 (978-12055)	0.007	3841 (1500-12165)	4197 (218-4197)	0.504
PDF (μg/L) <sup>φ</sup>	872 (357-1411)	1493 (7990-2062)	0.04	1380 (776-2430)	1835 (776-5420)	0.665
Plaquetas (10 <sup>9</sup> cel/mL) *	236.5 ± 111.5	154.5 ± 113.1	<0.0001	182.1 ± 108.4	129.4 ± 112.3	0.014
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	322 ± 120	179 ± 98	<0.0001	222 ± 88	140 ± 89	<0.0001

Tabla 6. Datos analíticos de los pacientes incluidos en el estudio. p<sup>1</sup>: diferencias entre grupo control y grupo con SG. p<sup>2</sup>: diferencias entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. <sup>φ</sup>: resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

Todos los parámetros analizados fueron más patológicos en los pacientes con SG respecto a los pacientes del grupo control. También existieron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico en los siguientes parámetros: creatinina, bilirrubina, pH, TP, rTTP, PC, plaquetas y en el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.



#### 4.3.5. CITOCINAS

Las concentraciones plasmáticas de las citocinas analizadas fueron más altas en los pacientes con SG (tabla 7). Dentro de los pacientes con SG, se mostraron significativamente más elevadas en los pacientes con fallo multiorgánico.

Citocinas	Control (n=36)	Sepsis grave (n=114)	p <sup>1</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>2</sup>
TNF – α $\Phi$ (pg/ml)	13 (3-32.5)	54 (24-122.5)	<0.0001	37 (16.5-73.5)	69 (36.2-190.7)	0.016
IL-1 $\beta$ $\Phi$ (pg/ml)	22 (16.7-47)	40 (28-67)	0.016	34 (27.5-58.7)	61 (32.5-79)	0.033
IL-6 $\Phi$ (pg/ml)	159 (159-190)	263 (180-1027)	<0.0001	180 (159-510)	400 (180-3443)	0.043
IL-10 $\Phi$ (pg/ml)	5 (2-8)	16.5 (6-57.7)	0.013	8 (5-22.5)	46 (10-221)	0.048

Tabla 7. Concentraciones plasmáticas de citosinas de los pacientes incluidos en el estudio. p<sup>1</sup>: diferencias entre grupo control y grupo con SG. p<sup>2</sup>: diferencias entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

#### 4.3.6. DISFUNCIÓN ORGÁNICA

La disfunción orgánica se evaluó en el momento de la inclusión del paciente en el estudio (que se correspondió en todos ellos a las primeras 12 h de evolución de la sepsis). También se analizó la disfunción orgánica desarrollada durante la evolución del paciente mediante el parámetro “delta SOFA” así como la máxima disfunción orgánica alcanzada.

#### **4.3.6.1. Disfunción orgánica inicial**

Los datos relativos a la disfunción orgánica inicial se describen en la tabla 8.

Los pacientes con fallo multiorgánico presentaron mayor disfunción orgánica inicial que los pacientes con disfunción multiorgánica, y además, la disfunción orgánica inicial fue más intensa en todos los órganos excepto a nivel neurológico.

La disfunción orgánica inicial más frecuente fue la respiratoria seguida de la cardiovascular. Existieron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de disfunción inicial cardiovascular, renal y hepática que fueron más frecuentes en los pacientes con fallo multiorgánico. Este grupo de pacientes también presentó un mayor número inicial de órganos disfuncionantes.

Prácticamente todos los pacientes de ambos subgrupos presentaron algún grado de disfunción respiratoria inicial y aunque no hubieron diferencias significativas entre ellos sí la hubo en el grado de disfunción (SOFA respiratorio). El requerimiento de ventilación mecánica fue más frecuente en los pacientes con fallo multiorgánico. En este grupo el SDRA fue más frecuente a diferencia de la lesión pulmonar aguda (LPA) que predominó en el grupo de pacientes con disfunción multiorgánica.

Disfunción orgánica inicial	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p
SOFA inicial *	8.9 ± 3.6	6.1 ± 2.6	11.3 ± 2.5	<b>&lt;0.0001</b>
Respiratorio $\Phi$	3 (2-4)	2 (2-3)	3 (3-4)	<b>&lt;0.0001</b>
Cardiovascular $\Phi$	3 (0-4)	1 (0-3)	4 (3-4)	<b>&lt;0.0001</b>
Renal $\Phi$	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	<b>&lt;0.0001</b>
Hematológico $\Phi$	1 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	<b>0.023</b>
Hepático $\Phi$	0 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	<b>0.042</b>
Neurológico $\Phi$	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.267
Disfunción orgánica inicial (n, %)				
Respiratorio	111 (97.3)	53 (96.3)	58 (98.3)	0.467
Cardiovascular	83 (72.8)	28 (50.9)	55 (93.2)	<b>&lt;0.0001</b>
Renal	74 (64.9)	27 (49.0)	47 (79.6)	<b>0.002</b>
Hematológico	63 (55.2)	25 (45.4)	38 (64.4)	0.162
Hepático	51 (44.7)	18 (32.7)	33 (56)	<b>0.046</b>
Neurológico	25 (21.9)	11 (20.0)	14 (23.7)	0.667
Nº órganos inicial disfuncionantes $\Phi$	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-5)	<b>&lt;0.0001</b>
Nº inicial órganos con SOFA 1-2 $\Phi$	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	<b>&lt;0.0001</b>
Nº inicial órganos con SOFA 3-4 $\Phi$	1 (0.5-3)	1 (0-1)	3 (3-4)	<b>&lt;0.0001</b>
Ventilación mecánica (n, %)	95 (83.3)	41 (74.5)	54 (91.2)	<b>0.037</b>
Lesión pulmonar aguda (n, %)	42 (36.8)	29 (52.7)	13 (22.0)	<b>&lt;0.0001</b>
SDRA (n, %)	60 (52.6)	17 (30.9)	43 (72.8)	<b>0.001</b>

Tabla 8. Datos relativos a la disfunción orgánica inicial de los pacientes con SG. p: diferencias entre el subgrupo con pacientes con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

#### 4.3.3.2. Disfunción orgánica máxima

Los datos relativos a la disfunción orgánica máxima se describen en la tabla 9.

Los pacientes con fallo multiorgánico presentaron mayor disfunción orgánica máxima que los pacientes con disfunción multiorgánica. No existieron diferencias significativas en el delta SOFA. La disfunción orgánica máxima fue más intensa en todos los órganos,

excepto a nivel neurológico, en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico.

El órgano que disfuncionó con más frecuencia a lo largo del estudio fue el respiratorio seguido del sistema cardiovascular. Todos los pacientes con fallo multiorgánico presentaron disfunción respiratoria. Existieron diferencias significativas entre los pacientes con disfunción multiorgánica y los pacientes con fallo multiorgánico en la incidencia de disfunción cardiovascular, renal, hematológica y hepática.

Disfunción orgánica máxima	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p
SOFA máximo*	11.0 ± 4.4	8.3 ± 3.8	11.3 ± 2.5	<0.0001
Respiratorio $\Phi$	3 (2-4)	3 (2-3.25)	4 (3-4)	<0.0001
Cardiovascular $\Phi$	3 (1-4)	2 (0-3)	4 (3-4)	<0.0001
Renal $\Phi$	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.0001
Hematológico $\Phi$	2 (0-3)	1 (0-2.5)	2 (1-4)	0.001
Hepático $\Phi$	1 (0-2)	0.5 (0-2)	1.5 (0-2)	0.02
Neurológico $\Phi$	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.287
Delta SOFA $\Phi$	2 (0-4)	1 (0-4)	2 (1-4)	0.803
Disfunción orgánica máxima (n, %)				
Respiratorio	113 (99.1)	54 (98.1)	58 (98.3)	0.256
Cardiovascular	87 (76.3)	32 (58.1)	55 (93.2)	<0.0001
Renal	81 (71.0)	34 (61.8)	47 (79.6)	0.007
Hematológico	77 (67.5)	29 (52.7)	38 (64.4)	<0.0001
Hepático	71 (62.2)	31 (56.3)	33 (56)	0.03
Neurológico	28 (24.5)	13 (23.6)	14 (23.7)	0.374
Nº máximo órganos disfuncionantes $\Phi$	4 (3-5)	3 (2-4)	5 (4-5)	<0.0001
Nº máximo órganos con SOFA 1-2 $\Phi$	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	<0.0001
Nº máximo órganos con SOFA 3-4 $\Phi$	2 (1-3)	1 (1-2)	3 (2-4)	0.002

Tabla 9. Datos relativos a la máxima disfunción orgánica de los pacientes con SG. p: diferencias entre el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

Los pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica presentaron durante su evolución un mayor número de órganos con SOFA 1-2 mientras que los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico presentaron un mayor número de órganos disfuncionantes así como un mayor número de órganos con SOFA 3-4.

#### **4.3.7. DATOS EVOLUTIVOS**

Los datos evolutivos de los pacientes con SG se muestran en la tabla 10.

La mediana de la estancia en UCI de los pacientes con SG fue de 11 días (6-22.5 días). No existieron diferencias significativas con el grupo control [9 (5.25-20) días,  $p = 0.995$ ]. Tampoco existieron diferencias entre los subgrupos de pacientes con disfunción multiorgánica vs fallo multiorgánico. Sin embargo, si que existieron diferencias significativas cuando se valoró la estancia en función de la mortalidad. Los pacientes con fallo multiorgánico que fallecieron tuvieron una estancia más corta y los que sobrevivieron la tuvieron más prolongada que los pacientes con disfunción multiorgánica.

La mortalidad de los pacientes con SG fue del 61.4% (70 pacientes), muy superior a la del grupo control (22.2%,  $p < 0.000$ ) y fue mayor en los pacientes con fallo multiorgánico.

Datos evolutivos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p
Estancia en UCI (días) $\Phi$				
Global	11 (6-22.5)	14 (8-21)	8 (3-23)	0.902
Vivos	15.5 (8-38.2)	13 (8-21)	35 (17-53)	<b>0.002</b>
Éxito	9 (4-16.2)	15 (8.7-23.2)	7 (3-13.2)	
Mortalidad global (n, %)	70 (61.4)	26 (47.2)	44 (74.5)	<b>0.003</b>
Cronología del éxito (n, %)				<b>0.004</b>
Precoz	14 (20)	0	14 (31.8)	
Intermedia	14 (20)	4 (15.3)	10 (22.7)	
Tardía	42 (60)	22 (84.6)	20 (45.4)	
Causas de éxito (n, %)				<b>0.003</b>
SDMO	35 (50)	13 (50)	22 (50)	
SS	22 (31.4)	7 (19.2)	17 (38.6)	
SDRA	5 (7.4)	3 (11.5)	2 (4.5)	
Muerte encefálica	2 (2.8)	0	2 (4.5)	
Otros	6 (8.5)	5 (19.2)	1 (2.7)	

Tabla 10. Datos evolutivos de los pacientes con SG. p: diferencias entre el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

El tiempo cronológico en el que aparece el éxito fue diferente en los subgrupos estudiados. La diferencia más notable se estableció en la mortalidad precoz ya que en los primeros 3 días no falleció ningún paciente con disfunción multiorgánica, mientras que el 31.8% de los éxitos de los pacientes con fallo multiorgánico ocurrieron este periodo.

La principal causa de éxito fue el síndrome de disfunción multiorgánica, que provocó la muerte en la mitad de los pacientes. El SS como causa de éxito fue más frecuente en los pacientes con fallo multiorgánico.

## 4.4. ESTUDIO DE LOS MEDIADORES

### 4.4.1. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL SISTEMA COAGULATIVO

#### 4.4.1.1. Concentraciones plasmáticas en la sepsis

Los niveles de los mediadores coagulativos y la comparación entre grupos se muestran en la tabla 11.

Los pacientes del grupo control presentaron unos niveles de mediadores coagulativos significativamente más altos que los voluntarios sanos. TF aumentó respecto a los voluntarios sanos aproximadamente en un 178%, TFPI en un 175%, FVW en un 544% y TMD en 212%.

	V. sanos	Control (n=36)	p <sup>1</sup>	Sepsis Grave (n=114)	p <sup>2</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>3</sup>
TF $\Phi$ (pg/mL)	7 (0-29)	12.5 (5-17.5)	<b>0.008</b>	24 (7-444)	<b>&lt;0.0001</b>	15 (7-160)	27.5 (7-444)	<b>0.007</b>
TFPI $\Phi$ (ng/mL)	72 (42-103)	126 (36-178)	<b>&lt;0.0001</b>	142 (45-367)	<b>0.001</b>	134 (45-315)	144 (73-367)	0.187
FVW * (%)	116 $\pm$ 36	632 $\pm$ 273	<b>&lt;0.0001</b>	767 $\pm$ 270	<b>0.032</b>	720 $\pm$ 274	827 $\pm$ 256	0.07
TMD * (ng/mL)	21.6 $\pm$ 6	45.8 $\pm$ 3.9	<b>&lt;0.0001</b>	172 $\pm$ 148	<b>&lt;0.0001</b>	154 $\pm$ 49	180 $\pm$ 81	0.633

Tabla 11. Mediadores coagulativos en los voluntarios sanos (v. sanos) y en los pacientes incluidos en el estudio. p1: comparación entre grupo control y voluntarios sanos. p2: comparación entre grupo control y pacientes con SG. p3: comparación entre pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

A su vez, las concentraciones plasmáticas de los mediadores coagulativos fueron más altas en los pacientes con SG que en los pacientes del grupo control. TF aumentó respecto a los pacientes del grupo control aproximadamente en un 192%, TFPI en un 112%, FVW en un 121% y TMD en un 375%.

#### **4.4.1.2. Concentraciones plasmáticas en el SDMO**

Entre los pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica y los del subgrupo con fallo multiorgánico solo se han hallado diferencias significativas en los niveles de TF, que se mostraron más altos en los pacientes con fallo multiorgánico (tabla 11).

#### **4.4.1.3. Concentraciones plasmáticas en función de la disfunción orgánica**

Solo el TF y el FVW se correlacionaron con el SOFA, tanto el inicial como el máximo. No se han encontrado correlaciones de ningún mediador coagulativo con el delta SOFA. Estos datos se muestran en la tabla 12 y 13.

En el análisis de los mediadores coagulativos en función del número de órganos disfuncionantes, únicamente se ha hallado correlación entre el FVW y el número máximo de órganos disfuncionantes. También se ha analizado los mediadores coagulativos en función del grado de disfunción orgánica. Solo



TF se ha correlacionado con el número de órganos con puntuación inicial y máxima de SOFA 3-4 (fallo orgánico).

Disfunción orgánica inicial	TF	TFPI	FVW	TMD
SOFA inicial	<b>r = 0.219</b> <b>p = 0.046</b>	r = 0.113 p = 0.318	<b>r = 0.270</b> <b>p = 0.013</b>	r = 0.101 p = 0.296
Nº inicial órganos disfuncionantes	r = 0.084 p = 0.447	r = 0.095 p = 0.400	r = 0.190 p = 0.081	r = - 0.058 p = 0.554
Nº inicial órganos SOFA 1-2	r = - 0.156 p = 0.216	r = - 0.025 p = 0.827	r = 0.038 p = 0.727	r = - 0.099 p = 0.301
Nº inicial órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.369</b> <b>p = 0.006</b>	r = 0.117 p = 0.415	r = 0.243 p = 0.08	r = 0.192 p = 0.098
SOFA cardiovascular inicial	<b>r = 0.410</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = - 0.088 p = 0.433	<b>r = 0.514</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.125 p = 0.230
SOFA respiratorio inicial	<b>r = 0.211</b> <b>p = 0.047</b>	r = 0.178 p = 0.114	r = 0.193 p = 0.079	r = 0.127 p = 0.186
SOFA renal inicial	r = 0.168 p = 0.127	r = 0.073 p = 0.517	r = 0.101 p = 0.358	r = 0.087 p = 0.369
SOFA hepático inicial	r = - 0.008 p = 0.945	r = - 0.048 p = 0.672	r = 0.204 p = 0.065	r = - 0.068 p = 0.697
SOFA neurológico inicial	r = - 0.160 p = 0.143	r = 0.041 p = 0.71	r = - 0.054 p = 0.626	r = - 0.071 p = 0.462
SOFA hematológico inicial	r = - 0.110 p = 0.324	r = 0.210 p = 0.063	r = 0.008 p = 0.453	r = - 0.035 p = 0.725

Tabla 12. Correlaciones entre los mediadores coagulativos de los pacientes con SG y la disfunción orgánica inicial.

El comportamiento de los mediadores coagulativos no fue el mismo para cada órgano en concreto. TF y FVW se correlacionaron con la disfunción cardiovascular inicial y máxima. TF también se correlacionó con disfunción respiratoria inicial y máxima. También se ha hallado correlación entre FVW y la máxima disfunción respiratoria.

<b>Disfunción orgánica máxima</b>	<b>TF</b>	<b>TFPI</b>	<b>FVW</b>	<b>TMD</b>
SOFA máximo	<b>r = 0.219</b> <b>p = 0.044</b>	r = 0.076 p = 0.503	<b>r = 0.241</b> <b>p = 0.026</b>	r = 0.087 p = 0.325
Delta SOFA	r = 0.060 p = 0.589	r = - 0.01 p = 0.929	r = - 0.037 p = 0.737	r = - 0.016 p = 0.872
Nº máximo órganos disfuncionantes	r = 0.179 p = 0.101	r = 0.02 p = 0.859	<b>r = 0.293</b> <b>p = 0.007</b>	r = 0.074 p = 0.438
Nº máximo órganos SOFA 1-2	r = - 0.057 p = 0.605	r = - 0.137 p = 0.222	r = 0.163 p = 0.133	r = - 0.021 p = 0.830
Nº máximo órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.237</b> <b>p = 0.029</b>	r = 0.133 p = 0.238	r = 0.191 p = 0.079	r = 0.192 p = 0.098
SOFA cardiovascular máximo	<b>r = 0.376</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.028 p = 0.806	<b>r = 0.398</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.115 p = 0.230
SOFA respiratorio máximo	<b>r = 0.243</b> <b>p = 0.026</b>	r = - 0.166 p = 0.141	<b>r = 0.218</b> <b>p = 0.046</b>	r = 0.093 p = 0.335
SOFA renal máximo	r = 0.172 p = 0.119	r = 0.09 p = 0.429	r = - 0.053 p = 0.631	r = - 0.031 p = 0.748
SOFA hepático máximo	r = 0.025 p = 0.822	r = - 0.071 p = 0.332	r = - 0.068 p = 0.697	r = 0.116 p = 0.369
SOFA neurológico máximo	r = - 0.04 p = 0.449	r = 0.009 p = 0.937	r = 0.38 p = 0.205	r = - 0.126 p = 0.189
SOFA hematológico máximo	r = - 0.097 p = 0.382	r = 0.210 p = 0.063	r = - 0.026 p = 0.824	r = - 0.035 p = 0.725

Tabla 13. Correlaciones entre los mediadores coagulativos de los pacientes con SG y la máxima disfunción orgánica.

#### 4.4.1.4. Concentraciones plasmáticas en el SS

El análisis de las concentraciones plasmáticas de los mediadores coagulativos en los pacientes con SG en función de la existencia de SS se detalla en la tabla 14.

Todos los pacientes con SS, independientemente de la existencia o no de SDMO, presentaron concentraciones de TF y de FVW más altas que los pacientes sin SS.

Mediadores coagulativos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
TF (pg/mL) $\phi$			
Shock	42.5 (7-444)	65 (8-156)	37.1 (7-444)
No shock	13.7 (7-160)	12.5 (7-160)	15 (12-31)
p	<b>0.0001</b>	<b>0.019</b>	<b>0.0001</b>
TFPI (ng/mL) $\phi$			
Shock	133 (58-357)	117 (58-157)	143 (73-357)
No shock	164 (45-367)	168 (45-315)	147 (81-367)
p	0.358	<b>0.018</b>	0.459
FVW (%) *			
Shock	928 $\pm$ 203	905 $\pm$ 210	1017 $\pm$ 154
No shock	664 $\pm$ 258	644 $\pm$ 269	669 $\pm$ 258
p	<b>0.0001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.0001</b>
TMD (ng/mL) *			
Shock	177 $\pm$ 74	155 $\pm$ 52	185 $\pm$ 79
No shock	154 $\pm$ 54	151 $\pm$ 49	150 $\pm$ 79
p	0.06	0.784	0.209

Tabla 14. Mediadores coagulativos en los pacientes con SG en función de la existencia de SS.  $\phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.1.5. Concentraciones plasmáticas en el SDRA

Las concentraciones de los mediadores en función de la existencia de SDRA se exponen en la tabla 15. En función de la existencia de SDRA solo se han hallado diferencias significativas en los niveles de TFPI que fueron más altos en los pacientes con

SDRA del subgrupo con disfunción multiorgánica respecto a los pacientes del mismo subgrupo que no presentaban SDRA.

Mediadores coagulativos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
TF (pg/mL) $\phi$			
SDRA	24 (7-367)	10 (7-110)	25 (10-367)
No SDRA	25 (7-444)	17.5 (8.5-160)	45 (7-444)
p	0.942	0.273	0.280
TFPI (ng/mL) $\phi$			
SDRA	149 (63-367)	162 (63-315)	149 (63-367)
No SDRA	135.5 (45-336)	125 (45-294)	135 (45-336)
p	0.253	<b>0.031</b>	0.982
FVW (%) *			
SDRA	750 $\pm$ 266	730 $\pm$ 280	842 $\pm$ 171
No SDRA	780 $\pm$ 278	698 $\pm$ 268	822 $\pm$ 271
p	0.615	0.813	0.713
TMD (ng/mL) *			
SDRA	169 $\pm$ 72	159 $\pm$ 45	173 $\pm$ 80
No SDRA	166 $\pm$ 62	152 $\pm$ 50	196 $\pm$ 77
p	0.798	0.619	0.341

Tabla 15. Mediadores coagulativos en los pacientes con SG en función de la existencia de SDRA.  $\phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.1.6. Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad

Las correlaciones de los mediadores coagulativos con la escala APACHE II se exponen en la tabla 16.

En los pacientes con SG solo se ha obtenido correlación entre el FVV y la gravedad. Esta correlación también se mantuvo en el subgrupo con pacientes con fallo multiorgánico.

	<b>Sepsis grave (n=114)</b>	<b>Disfunción multiorgánica (n=55)</b>	<b>Fallo multiorgánico (n=59)</b>
TF-APACHE II	r = 0.177 p = 0.106	r = 0.162 p = 0.337	r = 0.067 p = 0.653
TFPI-APACHE II	r = 0.211 p = 0.061	r = 0.063 p = 0.718	r = 0.225 p = 0.138
FVV-APACHE II	<b>r = 0.260</b> <b>p = 0.017</b>	r = - 0.050 p = 0.774	<b>r = 0.303</b> <b>p = 0.036</b>
TMD-APACHE II	r = 0.333 p = 0.090	r = 0.181 p = 0.667	r = 0.331 p = 0.167

Tabla 16. Correlaciones entre los mediadores coagulativos en los pacientes con SG y la gravedad.

#### 4.4.1.7. Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad

El análisis de los mediadores coagulativos de los pacientes con SG en función de la mortalidad a los 28 días se muestra en la tabla 17.

Solo se han encontrado diferencias significativas en función de la mortalidad a los 28 días en los niveles de TF que fueron más altos en los pacientes que fallecieron, tanto en los pacientes con SG como en los pacientes del subgrupo con pacientes con fallo multiorgánico.

Mediadores coagulativos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
FT (pg/mL) $\Phi$			
Vivos	15 (7-156)	15 (7-156)	22 (10-122)
Fallecidos	27.5 (7-444)	24 (7-160)	31 (7-444)
p	<b>0.005</b>	0.440	<b>0.017</b>
TFPI (ng/mL) $\Phi$			
Vivos	134 (45-315)	133 (45-315)	136 (105-231)
Fallecidos	145.5 (26-367)	147 (58-294)	144 (26-367)
p	0.07	0.465	0.127
FVW (%) *			
Vivos	755 $\pm$ 276	702 $\pm$ 254	823 $\pm$ 264
Fallecidos	784 $\pm$ 264	725 $\pm$ 282	834 $\pm$ 250
p	0.631	0.908	0.807
TMD (ng/mL) *			
Vivos	170 $\pm$ 67	152 $\pm$ 49	209 $\pm$ 84
Fallecidos	165 $\pm$ 67	157 $\pm$ 47	170 $\pm$ 76
p	0.710	0.687	0.112

Tabla 17. Mediadores coagulativos de los pacientes con SG en función de la mortalidad a los 28 días. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.  $\Phi$ : resultados expresados en forma de mediana y rango intercuartil.

El análisis de la mortalidad precoz (pacientes fallecidos en los primeros tres días respecto a los supervivientes a ese periodo) únicamente se pudo realizar en los pacientes con SG y en el subgrupo con fallo multiorgánico pues ningún paciente del subgrupo con disfunción multiorgánica falleció en los primeros tres días. En este periodo de mortalidad, no se han hallado diferencias significativas en ningún mediador.

En relación al periodo de mortalidad intermedio (entre el 4º y 7º día de evolución de la sepsis), se ha encontrado que los

pacientes con SG fallecidos en este periodo presentaron niveles significativamente más elevados de FT y FVW que los pacientes que sobreviven a ese periodo (FT: vivos 17.5 (12.5-671.5) pg/ml vs éxitus 31 (17.5-119.6) pg/ml,  $p = 0.02$  y FVW: vivos  $668 \pm 276\%$  vs éxitus  $803 \pm 260\%$ ,  $p = 0.04$ ). En los subgrupos de pacientes con disfunción multiorgánica y con fallo multiorgánico no existieron diferencias significativas en ningún mediador.

En relación al periodo de mortalidad tardío (a partir del 8º día hasta los 28 días) no se han encontrado diferencias en ninguno de los mediadores coagulativos.

#### **4.4.1.8. Mediadores coagulativos y citocinas**

Las correlaciones entre los mediadores coagulativos y las citocinas se muestran en la tabla 18.

TF se correlacionó con TNF- $\alpha$  en los pacientes con SG y en los pacientes con disfunción multiorgánica. TF también se correlacionó con IL-6 en todos los grupos.

No se ha encontrado correlación entre TFPI y ninguna citocina en ninguno de los grupos.

En los pacientes con SG, FVW se correlacionó con TNF- $\alpha$ , IL-6 y de forma inversa con IL-10. La correlación con IL-6 también se mantuvo en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica y en el subgrupo de pacientes con fallo

multiorgánico. La correlación inversa con IL-10 también se ha hallado en el subgrupo pacientes con disfunción multiorgánica.

Citocinas	TF	TFPI	FVW	TMD
SG (n=114)				
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.447</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.006 p = 0.962	<b>r = 0.310</b> <b>p = 0.009</b>	r = 0.112 p = 0.103
IL-1 $\beta$	r = 0.254 p = 0.105	r = 0.137 p = 0.413	r = 0.144 p = 0.365	r = 0.177 p = 0.219
IL-6	<b>r = 0.474</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.057 p = 0.653	<b>r = 0.388</b> <b>p = 0.001</b>	r = 0.096 p = 0.372
IL-10	r = 0.108 p = 0.460	r = 0.138 p = 0.360	<b>r = - 0.306</b> <b>p = 0.034</b>	r = 0.203 p = 0.09
Disfunción multiorgánica (n=55)				
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.476</b> <b>p = 0.005</b>	r = - 0.192 p = 0.301	r = 0.268 p = 0.138	r = - 0.099 p = 0.528
IL-1 $\beta$	r = 0.208 p = 0.378	r = - 0.254 p = 0.293	r = 0.199 p = 0.415	r = 0.237 p = 0.254
IL-6	<b>r = 0.482</b> <b>p = 0.005</b>	r = - 0.098 p = 0.606	<b>r = 0.437</b> <b>p = 0.014</b>	r = - 0.079 p = 0.617
IL-10	r = - 0.063 p = 0.774	r = - 0.271 p = 0.212	<b>r = - 0.440</b> <b>p = 0.041</b>	r = 0.044 p = 0.811
Fallo multiorgánico (n=59)				
TNF- $\alpha$	r = 0.266 p = 0.107	r = - 0.036 p = 0.834	r = 0.262 p = 0.107	<b>r = 0.287</b> <b>p = 0.048</b>
IL-1 $\beta$	r = 0.109 p = 0.629	r = 0.375 p = 0.113	r = 0.346 p = 0.115	r = 0.064 p = 0.761
IL-6	<b>r = 0.327</b> <b>p = 0.045</b>	r = - 0.044 p = 0.801	<b>r = 0.413</b> <b>p = 0.01</b>	r = 0.176 p = 0.238
IL-10	r = - 0.144 p = 0.482	r = - 0.320 p = 0.138	r = - 0.234 p = 0.251	r = 0.220 p = 0.205

Tabla 18. Correlaciones entre mediadores coagulativos y citocinas en los pacientes con SG.



En relación a TMD, únicamente se ha hallado correlación con TNF- $\alpha$  en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico.

#### 4.4.1.9. Correlación entre los mediadores coagulativos

Únicamente se ha encontrado correlación entre el TF y el FVW. Esta correlación se ha mantenido en los tres grupos. Las correlaciones entre los mediadores coagulativos se describen en la tabla 19.

Mediadores coagulativos	TF	TFPI	FVW	TMD
SG (n=114)				
TF	-	r = - 0.06 p = 0.594	<b>r = 0.490</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.203 p = 0.065
TFPI	-	-	r = - 0.196 p = 0.08	r = 0.032 p = 0.778
FVW	-	-	-	r = 0.203 p = 0.066
Disfunción multiorgánica (n=55)				
TF	-	r = - 0.126 p = 0.758	<b>r = 0.518</b> <b>p = 0.001</b>	r = 0.130 p = 0.449
TFPI	-	-	r = - 0.200 p = 0.243	r = - 0.08 p = 0.654
FVW	-	-	-	r = 0.035 p = 0.840
Fallo multiorgánico (n=59)				
TF	-	r = - 0.091 p = 0.545	<b>r = 0.521</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.182 p = 0.221
TFPI	-	-	r = - 0.241 p = 0.107	r = - 0.055 p = 0.719
FVW	-	-	-	r = 0.253 p = 0.083

Tabla 19. Correlaciones entre mediadores coagulativos en los pacientes con SG.

#### 4.4.2. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

##### 4.3.2.1. Concentraciones plasmáticas en la sepsis

Los mediadores fibrinolíticos de origen endotelial (t-PA y PAI-1) se mostraron muy elevados en los pacientes del grupo control con respecto a los voluntarios; el t-PA aumentó aproximadamente en un 205% y el PAI-1 en un 212%.

En los pacientes con SG la elevación aún fue más notable: el t-PA aumentó en un 409% y el PAI-1 en un 490%.

Los mediadores fibrinolíticos en el grupo de voluntarios sanos y en el grupo de pacientes estudiados se muestran en la tabla 20.

	V. sanos	Control (n=36)	p <sup>1</sup>	Sepsis grave (n=114)	p <sup>2</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>3</sup>
t-PA * (ng/mL)	7.5 ± 3.2	15.4 ± 10.6	<0.0001	30.7 ± 17.5	<0.0001	26 ± 12	34.7 ± 20	0.028
PAI-1 * (ng/mL)	27.3 ± 11.2	58 ± 68	0.017	134 ± 122	<0.0001	103 ± 100	164 ± 136	0.022

Tabla 20. Mediadores del sistema fibrinolítico en los voluntarios sanos (v. sanos) y en los pacientes incluidos en el estudio. p<sup>1</sup>: comparación entre grupo control y voluntarios sanos. p<sup>2</sup>: comparación entre grupo control y SG. p<sup>3</sup>: comparación entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar

#### **4.4.2.2. Concentraciones plasmáticas en el SDMO**

Se han encontrado diferencias significativas en los niveles de t-PA y PAI-1, que fueron más altos en los pacientes con fallo multiorgánico (tabla 20).

#### **4.4.2.3. Concentraciones plasmáticas en función de la disfunción orgánica**

Tanto el t-PA como el PAI-1 se correlacionaron con el SOFA inicial y con el SOFA máximo. No se han hallado correlaciones de ninguno de ellos con el delta SOFA. Estos datos se muestran en la tabla 21 y 22.

El análisis de los mediadores fibrinolíticos en función del número de órganos disfuncionantes ha puesto en evidencia la existencia de correlación entre t-PA y PAI-1 con el número de órganos disfuncionantes con puntuación inicial y máxima de SOFA 3-4.

El comportamiento de los mediadores fibrinolíticos en la disfunción multiorgánica no fue el mismo para cada órgano en concreto. PAI-1 se correlacionó con la disfunción cardiovascular inicial y máxima y con la disfunción renal inicial.

<b>Disfunción orgánica inicial</b>	<b>t-PA</b>	<b>PAI-1</b>
SOFA inicial	<b>r = 0.274</b> <b>p = 0.013</b>	<b>r = 0.334</b> <b>p = 0.002</b>
Nº inicial órganos disfuncionantes	r = 0.203 p = 0.068	r = 0.145 p = 0.386
Nº inicial órganos SOFA 1-2	r = - 0.028 p = 0.806	r = - 0.141 p = 0.199
Nº inicial órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.336</b> <b>p = 0.009</b>	<b>r = 0.386</b> <b>p = 0.002</b>
SOFA cardiovascular inicial	r = 0.154 p = 0.167	<b>r = 0.276</b> <b>p = 0.011</b>
SOFA respiratorio inicial	r = 0.158 p = 0.157	r = 0.116 p = 0.293
SOFA renal inicial	r = 0.063 p = 0.576	<b>r = 0.232</b> <b>p = 0.035</b>
SOFA hepático inicial	r = 0.188 p = 0.157	r = 0.005 p = 0.962
SOFA neurológico inicial	r = 0.013 p = 0.907	r = 0.129 p = 0.242
SOFA hematológico inicial	r = 0.212 p = 0.059	r = 0.103 p = 0.359

Tabla 21. Correlaciones entre los mediadores fibrinolíticos de los pacientes con SG y la disfunción orgánica inicial.

<b>Disfunción orgánica máxima</b>	<b>t-PA</b>	<b>PAI-1</b>
SOFA máximo	<b>r = 0.217</b> <b>p = 0.04</b>	<b>r = 0.244</b> <b>p = 0.039</b>
Delta SOFA	r = - 0.036 p = 0.746	r = - 0.048 p = 0.662
Nº máximo órganos disfuncionantes	r = - 0.118 p = 0.291	r = 0.096 p = 0.374
Nº máximo órganos SOFA 1-2	r = - 0.143 p = 0.423	r = - 0.088 p = 0.423
Nº máximo órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.237</b> <b>p = 0.032</b>	<b>r = 0.224</b> <b>p = 0.04</b>
SOFA cardiovascular máximo	r = 0.106 p = 0.342	<b>r = 0.217</b> <b>p = 0.046</b>
SOFA respiratorio máximo	r = 0.076 p = 0.500	r = 0.016 p = 0.886
SOFA renal máximo	r = - 0.072 p = 0.524	r = 0.145 p = 0.190
SOFA hepático máximo	r = 0.099 p = 0.386	r = - 0.094 p = 0.402
SOFA neurológico máximo	r = - 0.043 p = 0.702	r = - 0.006 p = 0.957
SOFA hematológico máximo	<b>r = 0.354</b> <b>p = 0.001</b>	<b>r = 0.224</b> <b>p = 0.004</b>

Tabla 22. Correlaciones entre los mediadores fibrinolíticos de los pacientes con SG y la máxima disfunción orgánica.

#### 4.4.2.4. Concentraciones plasmáticas en el SS

En los pacientes con SG y en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico las concentraciones de PAI-1 fueron más altas en aquellos que presentaron SS. No se han encontrado diferencias en los niveles de t- PA.

Las concentraciones plasmáticas de los mediadores de la fibrinólisis en función de la existencia de SS se describen en la tabla 23.

Mediadores fibrinolíticos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
t-PA (ng/mL) *			
Shock	33.7 ± 19.7	26.2 ± 11.9	35.7 ± 21
No shock	27 ± 13.5	26.4 ± 13.1	29.3 ± 16.1
p	0.087	0.229	0.452
PAI-1 (ng/mL) *			
Shock	167 ± 130	136 ± 69	177 ± 143
No shock	93 ± 100	92 ± 107	99 ± 69
p	<b>0.005</b>	0.207	<b>0.041</b>

Tabla 23. Mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG en función de la existencia de SS. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.2.5. Concentraciones plasmáticas en el SDRA

Los niveles plasmáticos de los mediadores de la fibrinólisis en función de la existencia de SDRA se exponen en la tabla 24.

No se han hallado diferencias significativas en los niveles de t-PA en ninguno de los tres grupos.

El subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica con SDRA presentó niveles más altos de PAI-1.

En los pacientes con SG y SDRA, los niveles de PAI-1 se mostraron significativamente más elevados en los pacientes con

fallo multiorgánico ( $169 \pm 152$  ng/ml) respecto a los pacientes con disfunción multiorgánica ( $118 \pm 114$  ng/ml,  $p = 0.001$ ), aspecto que no se ha hallado con t-PA.

Mediadores fibrinolíticos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
t-PA (ng/mL) *			
SDRA	$32.9 \pm 17.6$	$28 \pm 11$	$34.3 \pm 18$
No SDRA	$28.7 \pm 17.3$	$25.9 \pm 13$	$35.7 \pm 24$
p	0.279	0.647	0.835
PAI-1 (ng/mL) *			
SDRA	$140 \pm 137$	$118 \pm 114$	$169 \pm 152$
No SDRA	$128 \pm 107$	$67 \pm 24$	$152 \pm 87$
p	0.633	<b>0.029</b>	0.720

Tabla 24. Mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG en función de la existencia de SDRA. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.2.6. Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad

El t-PA no se correlacionó con la gravedad. El PAI-1 se correlacionó con la gravedad en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico.

Las correlaciones de los mediadores fibrinolíticos con la escala APACHE II se describen en la tabla 25.

	<b>Sepsis grave (n=114)</b>	<b>Disfunción multiorgánica (n=55)</b>	<b>Fallo multiorgánico (n=59)</b>
t-PA-APACHE II	r = 0.213 p = 0.055	r = 0.150 p = 0.361	r = 0.124 p = 0.427
PAI-1-APACHE II	<b>r = 0.420</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.188 p = 0.239	<b>r = 0.479</b> <b>p = 0.001</b>

Tabla 25. Correlaciones entre los mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG y la gravedad.

#### 4.4.2.7. Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad

No se han hallado diferencias significativas en los niveles de t-PA y PAI-1 en función de la mortalidad a los 28 días. Estos datos se exponen en la tabla 26.

Sin embargo, si que se han encontrado diferencias en los pacientes con mortalidad precoz (éxitus en las primeras 72 horas de evolución). Los pacientes con SG con éxitus precoz presentaron concentraciones plasmáticas de t-PA y PAI-1 más altas que los pacientes que sobrevivieron a este periodo (t-PA vivos  $28.7 \pm 16.2$  ng/ml vs éxitus  $45.5 \pm 20.2$  ng/ml,  $p = 0.04$ ; PAI-1 vivos  $115 \pm 99$  ng/ml vs éxitus  $292 \pm 186$  ng/ml,  $p = 0.022$ ). En el grupo de pacientes con fallo multiorgánico también se han hallado estas diferencias (t-PA vivos  $31.4 \pm 19.4$  ng/ml vs éxitus  $45.5 \pm 20.2$ ,  $p = 0.04$ ; PAI-1 vivos  $130 \pm 97$  ng/ml vs éxitus  $292 \pm 186$ ,  $p = 0.033$ ). Este análisis no se ha podido realizar en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica ya que ninguno de ellos falleció de forma precoz.



Mediadores fibrinolíticos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
t-PA (ng/mL) *			
Vivos	29.4 ± 18.7	26.2 ± 13.9	36.9 ± 26.3
Fallecidos	31.6 ± 16.7	26.6 ± 11.1	34 ± 18.5
p	0.584	0.921	0.703
PAI-1 (ng/mL) *			
Vivos	123 ± 130	105 ± 128	163 ± 131
Fallecidos	141 ± 118	101 ± 51	164 ± 139
p	0.505	0.921	0.973

Tabla 26. Mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG en función de la mortalidad a los 28 días. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

En el periodo de mortalidad intermedio (éxitus entre el 4<sup>o</sup> y el 7<sup>o</sup> día) y tardío (éxitus a partir del 8<sup>o</sup> día hasta los 28 días) no se han encontrado diferencias en ninguno de los mediadores fibrinolíticos.

#### 4.4.2.8. Mediadores fibrinolíticos y citocinas

t-PA se correlacionó con TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 en los pacientes con SG y en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico. En los pacientes con disfunción multiorgánica solo se correlacionó con TNF- $\alpha$ . Las correlaciones de los mediadores fibrinolíticos con las citocinas se muestran en la tabla 77.

PAI-1 se correlacionó con todas las citocinas en los pacientes con SG. En los pacientes con fallo multiorgánico se correlacionó con IL-1  $\beta$ , IL-6 e IL-10.

Citocinas	t-PA	PAI-1
SG (n=114)		
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.450</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	<b>r = 0.300</b> <b>p = 0.011</b>
IL-1 $\beta$	r = 0.236 p = 0.137	<b>r = 0.347</b> <b>p = 0.025</b>
IL-6	<b>r = 0.336</b> <b>p = 0.005</b>	<b>r = 0.276</b> <b>p = 0.021</b>
IL-10	<b>r = 0.631</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	<b>r = 0.281</b> <b>p = 0.04</b>
Disfunción multiorgánica (n=55)		
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.339</b> <b>p = 0.045</b>	r = 0.023 p = 0.895
IL-1 $\beta$	r = 0.07 p = 0.758	r = 0.130 p = 0.555
IL-6	r = 0.051 p = 0.778	r = 0.175 p = 0.307
IL-10	r = 0.252 p = 0.232	r = 0.039 p = 0.848
Fallo multiorgánico (n=59)		
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.469</b> <b>p = 0.004</b>	r = 0.276 p = 0.109
IL-1 $\beta$	r = 0.243 p = 0.316	<b>r = 0.448</b> <b>p = 0.045</b>
IL-6	<b>r = 0.359</b> <b>p = 0.037</b>	<b>r = 0.306</b> <b>p = 0.04</b>
IL-10	<b>r = 0.736</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	<b>r = 0.429</b> <b>p = 0.03</b>

Tabla 27. Correlaciones entre mediadores fibrinolíticos y citocinas en los pacientes con SG.

#### 4.4.2.9. Correlación entre los mediadores fibrinolíticos

Se ha hallado correlación entre t-PA y PAI -1 en los pacientes con SG y en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico.

Las correlaciones entre los mediadores fibrinolíticos se exponen en la tabla 28.

Mediadores fibrinolíticos	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
t-PA / PAI-1	<b>r = 0.355</b> <b>p = 0.002</b>	r = 0.256 p = 0.139	<b>r = 0.331</b> <b>p = 0.033</b>

Tabla 28. Correlaciones entre mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG.

#### 4.4.3. MEDIADORES ENDOTELIALES DEL FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL

##### 4.4.3.1. Concentraciones plasmáticas en la sepsis

Se han hallado concentraciones plasmáticas de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y de ET muy elevadas en los pacientes del grupo control; NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> aumentó aproximadamente en un 309% y ET en un 258% con respecto a los voluntarios sanos.

En los pacientes con sepsis la elevación aún fue más importante: los NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> aumentaron en un 388% y la ET en un 332% con respecto a los pacientes del grupo control.

Los mediadores del flujo sanguíneo regional en el grupo de voluntarios sanos, en el grupo de pacientes control y en los pacientes con SG se muestran en la tabla 29.

	V. sanos	Control (n=36)	p <sup>1</sup>	Sepsis Grave (n=114)	p <sup>2</sup>	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)	p <sup>3</sup>
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> * (nmol/mL)	4.2 ± 1.4	13 ± 2.05	<0.0001	50.5 ± 26.7	<0.0001	40.8 ± 21	62.7 ± 28	0.001
ET * (fmol/mL)	0.58 ± 0.14	1.5 ± 0.5	<0.0001	4.98 ± 2.58	<0.0001	4.41 ± 1.49	5.46 ± 3.15	0.028

Tabla 29. Mediadores del flujo sanguíneo regional en los voluntarios sanos (v. sanos) y en los pacientes incluidos en el estudio. p<sup>1</sup>: comparación entre grupo control y voluntarios sanos. p<sup>2</sup>: comparación entre grupo control y grupo con SG. p<sup>3</sup>: comparación entre subgrupo con disfunción multiorgánica y subgrupo con fallo multiorgánico. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.3.2. Concentraciones plasmáticas en el SDMO

Las concentraciones plasmáticas de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> y ET se manifestaron más altas en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico (tabla 29).

#### 4.4.3.3. Concentraciones plasmáticas y disfunción orgánica

Tanto los NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> como ET se correlacionaron con el SOFA inicial. Solo los NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> se correlacionaron con el SOFA máximo. No se han hallado correlaciones de ninguno de ellos con el delta SOFA. Estos datos se describen en la tabla 30 y 31.

<b>Disfunción orgánica inicial</b>	<b>NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub></b>	<b>ET</b>
SOFA inicial	<b>r = 0.418</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	<b>r = 0.217</b> <b>p = 0.028</b>
Nº inicial órganos disfuncionantes	<b>r = 0.284</b> <b>p = 0.019</b>	r = 0.160 p = 0.104
Nº inicial órganos SOFA 1-2	r = - 0.051 p = 0.682	r = - 0.027 p = 0.785
Nº inicial órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.386</b> <b>p = 0.002</b>	<b>r = 0.336</b> <b>p = 0.018</b>
SOFA cardiovascular inicial	<b>r = 0.465</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.125 p = 0.205
SOFA respiratorio inicial	r = 0.166 p = 0.179	r = 0.056 p = 0.573
SOFA renal inicial	<b>r = 0.276</b> <b>p = 0.025</b>	<b>r = 0.257</b> <b>p = 0.009</b>
SOFA hepático inicial	r = 0.064 p = 0.614	r = - 0.049 p = 0.633
SOFA neurológico inicial	r = 0.018 p = 0.886	<b>r = 0.186</b> <b>p = 0.04</b>
SOFA hematológico inicial	r = 0.07 p = 0.585	r = 0.038 p = 0.701

Tabla 30. Correlaciones entre los mediadores del flujo sanguíneo regional de los pacientes con SG y la disfunción orgánica inicial.

En el análisis en función del número de órganos disfuncionantes, se ha encontrado que ET se correlacionó con el número inicial de órganos con SOFA 3-4 y que los nitritos/nitratos se correlacionaron con el número inicial y máximo de órganos disfuncionantes y con el número inicial y máximo de órganos con SOFA 3-4.

El comportamiento de los mediadores difirió en función de la función de cada órgano en concreto. Los NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> se correlacionaron con la disfunción cardiovascular inicial y máxima

con la disfunción renal inicial y máxima, con la máxima disfunción respiratoria) y con la máxima disfunción hematológica. ET se correlacionó con la disfunción renal inicial y máxima y con la disfunción neurológica inicial.

<b>Disfunción orgánica máxima</b>	<b>NO2-/NO3</b>	<b>ET</b>
SOFA máximo	<b>r = 0.411</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	r = 0.132 p = 0.183
Delta SOFA	r = 0.228 p = 0.066	r = - 0.053 p = 0.594
Nº máximo órganos disfuncionantes	<b>r = 0.240</b> <b>p = 0.041</b>	r = 0.150 p = 0.128
Nº máximo órganos SOFA 1-2	r = - 0.166 p = 0.176	r = 0.106 p = 0.285
Nº máximo órganos SOFA 3-4	<b>r = 0.353</b> <b>p = 0.003</b>	r = 0.074 p = 0.456
SOFA cardiovascular máximo	<b>r = 0.406</b> <b>p = 0.001</b>	r = 0.079 p = 0.426
SOFA respiratorio máximo	<b>r = 0.244</b> <b>p = 0.046</b>	r = - 0.118 p = 0.232
SOFA renal máximo	<b>r = 0.349</b> <b>p = 0.004</b>	<b>r = 0.217</b> <b>p = 0.028</b>
SOFA hepático máximo	r = 0.04 p = 0.752	r = - 0.009 p = 0.931
SOFA neurológico máximo	r = - 0.025 p = 0.841	r = 0.091 p = 0.361
SOFA hematológico máximo	<b>r = 0.320</b> <b>p = 0.009</b>	r = - 0.004 p = 0.971

Tabla 31. Correlaciones entre los mediadores del flujo sanguíneo regional de los pacientes con SG y la máxima disfunción orgánica.

#### 4.4.3.4. Concentraciones plasmáticas en el SS

Las concentraciones plasmáticas de los mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional en función de la existencia de SS se analizan en la tabla 32.

En los pacientes con SG y en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico las concentraciones de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> y ET fueron más altas en aquellos que presentaron SS.

Mediadores del flujo sanguíneo regional	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> (nmol/mL) *			
Shock	63.9 ± 28.9	55.2 ± 15.9	62.8 ± 30.9
No shock	41.1 ± 20.7	38.6 ± 21.5	52.7 ± 11.2
p	<b>0.001</b>	0.109	0.102
ET (fmol/mL) *			
Shock	5.45 ± 2.86	4.71 ± 1.51	5.62 ± 3.07
No shock	4.37 ± 2.04	4.31 ± 1.49	4.61 ± 3.61
p	<b>0.027</b>	0.439	0.382

Tabla 32. Mediadores del flujo sanguíneo regional en los pacientes con SG en función de la existencia de SS. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.3.5. Concentraciones plasmáticas en el SDRA

En función de la existencia de SDRA no se han hallado diferencias en las concentraciones de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> y ni en las de ET en ninguno de los tres grupos (tabla 33).

Mediadores del flujo sanguíneo regional	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> (nmol/mL) *			
SDRA	54.5 ± 29	39 ± 19.9	64 ± 29.9
No SDRA	44.8 ± 23.2	40.6 ± 22.3	58.7 ± 21.7
p	0.141	0.834	0.670
ET (fmol/mL) *			
SDRA	5.11 ± 2.99	4.1 ± 1.67	5.48 ± 3.29
No SDRA	4.84 ± 2.03	4.55 ± 1.4	5.42 ± 2.88
p	0.587	0.346	0.952

Tabla 33. Mediadores del flujo sanguíneo regional en los pacientes con SG en función de la existencia de SDRA. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar.

#### 4.4.3.6. Concentraciones plasmáticas en función de la gravedad

Los NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y ET se correlacionaron con el APACHE II en los pacientes con SG. ET también se correlacionó con el APACHE II en el grupo de pacientes con fallo multiorgánico.

Las correlaciones de los mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional se analizan en la tabla 34.

	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -APACHE II	<b>r = 0.340</b> <b>p = 0.005</b>	r = 0.099 p = 0.565	r = 0.243 p = 0.196
ET-APACHE II	<b>r = 0.423</b> <b>p = 0.031</b>	r = 0.146 p = 0.754	<b>r = 0.447</b> <b>p = 0.048</b>

Tabla 34. Correlaciones entre los mediadores del flujo sanguíneo regional en los pacientes con SG y la gravedad.



#### 4.4.3.7. Concentraciones plasmáticas en función de la mortalidad

Los mediadores del flujo sanguíneo regional en función de la mortalidad a los 28 días se describen en la tabla 35.

No se han hallado diferencias en ninguno de los mediadores del flujo sanguíneo regional en función de la mortalidad a los 28 días.

Mediadores del flujo sanguíneo regional	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> (nmol/mL) *			
Vivos	49.9 ± 27.1	42.2 ± 23.7	67.6 ± 27.5
Fallecidos	50.9 ± 26.7	39 ± 18.8	60.6 ± 28.6
p	0.871	0.646	0.540
ET (fmol/mL) *			
Vivos	5.21 ± 2.95	4.32 ± 1.53	6.80 ± 4.1
Fallecidos	4.83 ± 2.32	4.52 ± 1.45	4.98 ± 2.63
p	0.475	0.644	0.126

Tabla 35. Mediadores del flujo sanguíneo regional en los pacientes con SG en función de la mortalidad a los 28 días. \*: resultados expresados en forma de media y desviación estándar

Sin embargo, si que se han encontrado diferencias en los pacientes con mortalidad precoz (éxitus en las primeras 72 horas de evolución). Los pacientes con SG con éxitus precoz presentaron concentraciones de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> más altas que en los supervivientes (vivos 48.3 ± 25.2 vs éxitus 76.4 ± 35 nmol/ml, p = 0.034) sin que existieran diferencias entre los subgrupos de fallo multiorgánico vs disfunción multiorgánica. El análisis de ET no

reveló diferencias. Este análisis no se pudo realizar en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica ya que ninguno de ellos falleció de forma precoz.

En los pacientes con SG y los del subgrupo con fallo multiorgánico con éxitus en el periodo de mortalidad intermedio (éxitus entre el 4º y 7º día de evolución) se han hallado niveles de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> significativamente más elevados que los pacientes que sobrevivieron a ese periodo (SG: vivos 45.7 ± 23 vs éxitus 72.5 ± 32.6 nmol/ml, p = 0.001; subgrupo fallo multiorgánico: vivos 53.9 ± 23.4 vs éxitus 80.5 ± 29.1 nmol/ml, p = 0.011). En este periodo, no hallamos diferencias en las concentraciones de ET.

#### **4.3.3.10. Mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional y citocinas**

Las correlaciones de los mediadores del flujo sanguíneo regional con las citocinas se describen en la tabla 36.

Los NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> se correlacionaron con todas las citocinas en los pacientes con SG. En los pacientes con fallo multiorgánico se correlacionaron con TNF-α, IL-6 e IL-10.

ET se correlacionó con TNF- α y con IL-1 en los pacientes con SG. La correlación con TNF- α se mantuvo en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico.

Citocinas	NO2-/NO3	ET
SG (n=114)		
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.428</b> <b>p &lt; 0.0001</b>	<b>r = 0.518</b> <b>p = 0.048</b>
IL-1 $\beta$	<b>r = 0.353</b> <b>p = 0.019</b>	<b>r = 0.356</b> <b>p = 0.016</b>
IL-6	<b>r = 0.358</b> <b>p = 0.004</b>	r = 0.151 p = 0.174
IL-10	<b>r = 0.427</b> <b>p = 0.001</b>	r = - 0.092 p = 0.485
Disfunción multiorgánica (n=55)		
TNF- $\alpha$	r = 0.280 p = 0.094	r = 0.262 p = 0.102
IL-1 $\beta$	r = 0.217 p = 0.21	r = 0.161 p = 0.473
IL-6	r = 0.161 p = 0.341	r = 0.269 p = 0.102
IL-10	r = 0.139 p = 0.463	r = 0.08 p = 0.967
Fallo multiorgánico (n=59)		
TNF- $\alpha$	<b>r = 0.390</b> <b>p = 0.04</b>	<b>r = 0.773</b> <b>p = 0.005</b>
IL-1 $\beta$	r = 0.288 p = 0.194	r = 0.288 p = 0.194
IL-6	<b>r = 0.399</b> <b>p = 0.035</b>	r = 0.074 p = 0.627
IL-10	<b>r = 0.458</b> <b>p = 0.021</b>	r = - 0.198 p = 0.271

Tabla 36. Correlaciones entre mediadores los mediadores del flujo sanguíneo regional y citocinas en los pacientes con SG.

#### 4.4.3.9. Correlación entre los mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional

No se ha encontrado correlación entre NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> y ET en ninguno de los tres grupos analizados. Las correlaciones se muestran en la tabla 37

Mediadores del flujo sanguíneo regional	Sepsis grave (n=114)	Disfunción multiorgánica (n=55)	Fallo multiorgánico (n=59)
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> / ET	r = 0.035 p = 0.790	r = - 0.057 p = 0.760	r = - 0.128 p = 0.510

Tabla 37. Correlaciones entre mediadores del flujo sanguíneo regional en los pacientes con SG.

#### 4.4.4. CORRELACIONES ENTRE LOS MEDIADORES ENDOTELIALES

Las correlaciones se exponen en la tabla 38. Resultaron significativas las siguientes correlaciones:

- TF – NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica.
- TFPI – PAI-1 en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico.
- FVW – NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica.
- TMD – ET en los pacientes con SG y el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico.
- PAI-1 - NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> en los pacientes con SG.

- PAI-1 – ET en los pacientes con SG y el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico.

<b>Mediadores endoteliales</b>				
SG (n=114)	<b>t-PA</b>	<b>PAI-1</b>	<b>NO2-/NO3</b>	<b>ET</b>
<b>TF</b>	ns	ns	<b>r = 0.339</b> <b>p = 0.016</b>	ns
<b>TFPI</b>	ns	<b>r = 0.263</b> <b>p = 0.028</b>	ns	ns
<b>FVW</b>	ns	ns	<b>r = - 0.332</b> <b>p = 0.019</b>	ns
<b>TMD</b>	ns	ns	ns	<b>r = 0.450</b> <b>p = 0.021</b>
<b>NO2-/NO3</b>	ns	<b>r = 0.342</b> <b>p = 0.014</b>	ns	ns
<b>ET</b>	ns	<b>r = 0.497</b> <b>p = 0.01</b>	ns	ns
Disfunción multiorgánica (n=55)	<b>t-PA</b>	<b>PAI-1</b>	<b>NO2-/NO3</b>	<b>ET</b>
<b>TF</b>	ns	ns	<b>r = 0.493</b> <b>p = 0.011</b>	ns
<b>TFPI</b>	ns	ns	ns	ns
<b>FVW</b>	ns	ns	<b>r = - 0.513</b> <b>p = 0.007</b>	ns
<b>TMD</b>	ns	ns	ns	ns
<b>NO2-/NO3</b>	ns	ns	ns	ns
<b>ET</b>	ns	ns	ns	ns
Fallo multiorgánico (n=59)	<b>t-PA</b>	<b>PAI-1</b>	<b>NO2-/NO3</b>	<b>ET</b>
<b>TF</b>	ns	ns	ns	ns
<b>TFPI</b>	ns	<b>r = 0.313</b> <b>p = 0.048</b>	ns	ns
<b>FVW</b>	ns	ns	ns	ns
<b>TMD</b>	ns	ns	ns	<b>r = 0.492</b> <b>p = 0.033</b>
<b>NO2-/NO3</b>	ns	ns	ns	ns
<b>ET</b>	ns	<b>r = 0.559</b> <b>p = 0.013</b>	ns	ns

Tabla 38. Correlaciones entre los mediadores endoteliales en los pacientes con SG. ns: no significativo.

# DISCUSIÓN

## 5. DISCUSIÓN

La sepsis, el SS y el SDMO son las causas más frecuentes de mortalidad en la UCI. Su incidencia, lejos de disminuir, ha experimentado un importante incremento asociado a los avances en las técnicas invasivas, a la administración de fármacos inmunosupresores, a la realización cada vez más frecuente de trasplantes de órganos, a la longevidad de los pacientes y al incremento de las patologías asociadas de carácter crónico <sup>10-18</sup>.

En el presente estudio se ha evaluado de forma prospectiva a 114 pacientes con SG, utilizando las definiciones consensuadas en 1992 <sup>23</sup> y ratificadas posteriormente en 2001 <sup>24</sup> con el objetivo de determinar la relación de los mediadores de origen endotelial con la gravedad, disfunción orgánica y mortalidad de la SG. Si bien existen múltiples publicaciones acerca del rol del endotelio en la sepsis, no existe ningún estudio que analice forma global los mediadores endoteliales que regulan la coagulación, la fibrinólisis y el flujo sanguíneo regional en la disfunción orgánica múltiple inducida por la sepsis.

## **5.1. CATEGORIZACION DE LOS PACIENTES CON SEPSIS Y ESTABLECIMIENTO DE LOS SUBGRUPOS DE ESTUDIO**

Desde su primera descripción por Baue <sup>326</sup> en 1975, no se ha alcanzado un consenso en los criterios exigibles para la definición de disfunción orgánica. Durante estos años ha existido discrepancia en la consideración de cuales deben ser los órganos o sistemas que se valoren para el diagnóstico de FMO, del número mínimo de órganos o sistemas requeridos para cumplir con la definición así como del grado de intensidad de la alteración orgánica que hay que considerar para etiquetarlo de disfunción orgánica.

En respuesta a esta dificultad para establecer unos criterios diagnósticos, en 1992 se propuso el término “síndrome de disfunción multiorgánica” (SDMO) para describir un síndrome clínico caracterizado por una disfunción dinámica y progresiva, pero potencialmente reversible de dos ó más órganos o sistemas, inducida por diversos estímulos, entre los que se incluye la sepsis <sup>23</sup>. Sin embargo, esta definición sigue siendo excesivamente simple y ambigua pues no indica que órganos debemos considerar ni como debemos cuantificar la alteración orgánica aunque si establece el número de órganos mínimo para considerar SDMO. Por definición, todos los pacientes con SG presentarían disfunción orgánica pero es evidente que ésta puede ser muy variable no solo en el número de órganos sino también en su intensidad.

Las escalas que describen la disfunción orgánica deben cumplir tres premisas <sup>3</sup>. En primer lugar, la disfunción orgánica debe ser contemplada como un proceso y no como un evento, y por lo tanto ésta debe ser descrita como un continuo y no como la simple ausencia o presencia. En segundo lugar, la disfunción orgánica es un proceso dinámico y progresivo en el tiempo por lo que la escala debe ser útil para describir



cuantitativamente la disfunción orgánica en cualquier momento de la evolución del paciente. Por último, la evaluación de la disfunción orgánica se tiene que basar en un número limitado de variables simples pero objetivas que sean de uso rutinario en clínica y muy fácilmente accesibles en todo centro sanitario. Además, estas variables deberían ser independientes del paciente y de los tratamientos administrados, y también continuas y específicas del órgano considerado.

Son varias las escalas desarrolladas para cuantificar la disfunción multiorgánica <sup>3, 57-62</sup>. Sin embargo éstas fueron inicialmente diseñadas para comparar resultados terapéuticos o para determinar el pronóstico pero no para evaluar la severidad de la disfunción orgánica en el paciente individual. Además, algunos de los parámetros fisiológicos utilizados en estas escalas pueden verse rápidamente afectados por la terapéutica y aunque algunos de los sistemas valorados son útiles para la evaluación de la severidad del paciente en su ingreso en la UCI, no resultan útiles para estudiar la evolución de la disfunción orgánica.

En base a las premisas anteriormente expuestas, en el presente estudio se ha utilizado la escala "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) <sup>3</sup> como la escala de valoración de la disfunción orgánica. Esta escala fue creada en una conferencia de consenso organizada por la European Society of Intensive Care Medicine en diciembre de 1994 en París. Inicialmente fue desarrollada para describir la severidad de la disfunción orgánica en los pacientes sépticos ("Sepsis Organ Failure Assessment") pero poco después también se describió su utilidad para cualquier tipo de paciente crítico por lo que su nombre fue modificado por el actual <sup>57</sup>. Aunque inicialmente fue diseñada para describir la severidad de la disfunción multiorgánica en el paciente individual, y haciendo más énfasis en la morbilidad que en la mortalidad, actualmente se reconoce su utilidad para la descripción secuencial de la evolución de la disfunción orgánica, no ya solo en el paciente individual sino también en poblaciones de pacientes

sometidas a estudios prospectivos tanto observacionales como intervencionistas. Además, esta escala contempla la disfunción como un fenómeno dinámico y progresivo que permite establecer subgrupos de pacientes en función de la severidad de la disfunción orgánica: pacientes con disfunción orgánica y pacientes con fallo orgánico.

La escala SOFA, que se describe en el anexo 2, valora la función de 6 órganos (cardiovascular, pulmonar, renal, hepático, sistema nervioso central y hematológico) puntuando la alteración de la función orgánica de 1 a 4 puntos. Según esta escala un paciente presenta disfunción orgánica cuando la puntuación de SOFA es igual o superior a 1 punto. Dentro de la disfunción se consideran 2 conceptos clínicos de carácter progresivo: la disfunción orgánica que se define por una puntuación de 1 ó 2 puntos, y el fallo orgánico, definido por una puntuación de 3 ó 4 puntos. La puntuación de 0 equivale a la función normal del órgano o sistema.

Es evidente que los pacientes con SG y disfunción orgánica constituyen un grupo muy heterogéneo no solo respecto al número de órganos que disfuncionan sino también en cuanto a la intensidad de la disfunción de estos órganos. Todos los clínicos que tratamos pacientes con SG hemos observado en nuestra experiencia personal que dentro de los pacientes sépticos con disfunción orgánica existe un subgrupo de pacientes, los que desarrollan fallo multiorgánico, en los que la gravedad, pronóstico y morbimortalidad es muy distinta a los pacientes que presentando disfunción orgánica no exhiben claudicación de sus órganos o sistemas. Por ello consideramos que no es adecuado estudiarlos a todos ellos en un solo grupo como un conjunto homogéneo y que tiene un especial interés establecer, dentro de los pacientes con SG, dos subgrupos en función del grado de disfunción orgánica.

Esta consideración también ha sido compartida por el grupo de Rusell et al <sup>322</sup> que utilizando una escala de disfunción orgánica que define cuatro niveles de severidad

(ligera, moderada, severa y extrema) para cada uno de los seis órganos o sistemas que analizan (cardiovascular, pulmonar, sistema nervioso central, coagulación, renal y hepático), clasificaron a los pacientes con SG en dos grupos en función de la importancia de la disfunción orgánica: grupo de disfunción orgánica leve y grupo de disfunción orgánica clínicamente significativa, englobando en este grupo a los tres últimos niveles de disfunción orgánica: moderada, severa y extrema.

En el ensayo PROWESS <sup>182, 323</sup> (ensayo clínico que comparó la eficacia y seguridad de la administración de drotrecogin alfa –activado- frente a placebo en los pacientes con SG), los enfermos con SG fueron clasificados en dos grupos en función de la disfunción orgánica: disfunción orgánica simple (una sola disfunción orgánica cuando el paciente se incluye en el estudio) y disfunción orgánica múltiple (dos ó más órganos disfuncionantes al inicio del estudio). Es importante señalar que los criterios con los que se definieron la disfunción orgánica se establecieron “de novo” para este estudio y no se correspondieron con los de la escala SOFA (aunque está se utilizó posteriormente para evaluar la disfunción orgánica) por lo que, en este estudio, el concepto de disfunción orgánica no expresaba una puntuación de SOFA  $\geq 1$  sino únicamente la ausencia de función normal.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la disfunción orgánica y siguiendo las recomendaciones de la conferencia de consenso de 1991 <sup>23</sup> (considerando SDMO como la disfunción de dos ó más órganos) y los criterios que definen la disfunción-fallo según la escala SOFA, en este estudio se ha establecido dentro del grupo de pacientes con SG dos subgrupos de estudio en función de la severidad de la disfunción según la escala SOFA. Un primer subgrupo, denominado "**subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica**", estuvo formado por aquellos individuos que en las primeras 12h de evolución de la sepsis presentaron disfunción multiorgánica sin cumplir criterios de fallo multiorgánico. Es decir, fueron todos aquellos pacientes que

presentaron disfunción (SOFA > 1) en dos ó más órganos, pero solo uno de ellos o ninguno se hallaba en situación de fallo (SOFA = 3-4). El segundo subgrupo, llamado "**subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico**", estuvo constituido por aquellos pacientes que en las primeras 12h de evolución de la sepsis presentaron 2 ó más órganos con una puntuación igual o superior a 3 puntos en la escala SOFA. Estos pacientes exhibieron, por tanto, fallo en dos ó más órganos mientras que el resto de los órganos podía tener función normal (SOFA = 0) o disfunción (SOFA = 1-2). En consecuencia, presentaron una disfunción orgánica más intensa que los pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica. Esta metodología ha sido posteriormente avalada por las propuestas de Rusell et al <sup>322</sup> y Dhainaut et al <sup>323</sup>.

La terminología que se ha utilizado para definir a los subgrupos de nuestra serie deriva de la aplicación para este estudio de las definiciones adoptadas en las diversas conferencias de consenso <sup>3, 23-24</sup>. Aunque esta terminología quizás no sea la más acertada, pues podría dar pie a la confusión, otras terminologías publicadas no nos han parecido adecuadas <sup>322-323</sup>. Los términos empleados por Rusell et al <sup>322</sup> (leve y clínicamente significativa) nos parecen poco precisos ya que agrupan en el término "clínicamente significativa" una amplia gama de alteración de la función orgánica y en él se englobarían pacientes con disfunción y fallo según la escala SOFA. De haber seguido esta terminología, algunos pacientes que en nuestro estudio se clasifican dentro del subgrupo con disfunción multiorgánica (subgrupo con disfunción orgánica más leve) hubieran quedado englobados en el grupo de pacientes con "disfunción clínicamente significativa" del grupo de Rusell et al. Por otra parte, el término de "disfunción leve" no cabe en nuestro grupo de disfunción multiorgánica pues en él existen pacientes con un solo fallo orgánico que por si solo se acompaña de significación clínica (como puede ser el paciente con soporte vasoactivo, depuración renal o con SDRA).

La visión del grupo de Dhainaut et al <sup>323</sup> se aproxima más a nuestro planteamiento aunque con una importante diferencia: Dhainaut et al no sigue la escala SOFA para definir la disfunción orgánica, sino unos criterios predefinidos para el estudio PROWESS <sup>182, 323</sup>. Para el grupo de Dhainaut et al el término “simple” o “múltiple” no implica la existencia de uno o varios órganos con puntuación de SOFA  $\geq 3$  sino la existencia de uno o varios órganos con alteración de su función, independientemente del grado. En nuestra opinión, el número de órganos que hay que considerar para definir la disfunción multiorgánica o el fallo multiorgánico está condicionado a que ese órgano u órganos cumplan con una puntuación en la escala SOFA 1-2 ó 3-4 puntos.

Los resultados que hemos obtenido avalan el establecimiento de estos dos subgrupos.

## 5.2. EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de los pacientes con SG difirió de la de los pacientes del grupo control. Esta observación coincide con varios estudios<sup>33, 35, 41, 45</sup> que también constatan una mayor incidencia de sepsis en los pacientes más longevos. Sin embargo no existieron diferencias entre el subgrupo con disfunción multiorgánica y el subgrupo con fallo multiorgánico.

Aunque en el grupo control el tipo de paciente, médico versus quirúrgico, se distribuye de forma similar, en el grupo de pacientes con sepsis predomina el paciente quirúrgico aunque sin alcanzar significación estadística.

### 5.3. MICROBIOLOGÍA

En nuestra serie predominó la infección adquirida en la comunidad (50%) seguida de la adquirida en UCI (28.9%) y de la adquirida en el hospital (21%). Los focos más frecuentes de infección fueron el respiratorio (33.3%) y el abdominal (23.7%), mientras que el urinario se observó con una incidencia mucho menor (10.5%). La sepsis con foco desconocido representó el 4.4% de las sepsis. Una distribución similar también se halla en los subgrupos con fallo multiorgánico y con disfunción multiorgánica, aunque cabe señalar por una parte, una mayor frecuencia del foco respiratorio en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico (39%) versus el subgrupo con disfunción multiorgánica (27.3%) y por otra parte una mayor frecuencia del foco urinario en el subgrupo con disfunción multiorgánica (16.4% versus 5% en el subgrupo con fallo multiorgánico). Estos datos coinciden con estudios recientes que muestran una disminución de la incidencia de la sepsis urinaria con respecto a tiempos pasados y un curso más benigno de la misma <sup>52, 327-328</sup>.

En la actualidad se reconoce que la positividad de los cultivos no es un requisito imprescindible para el diagnóstico de sepsis <sup>23, 39-40, 44-46, 48, 329</sup>. La sepsis con cultivos negativos tiene una incidencia variable en función de la fuente consultada; desde un 2% en la serie de Vincent et al <sup>39</sup> hasta un 62.8 % en la de Any et al <sup>330</sup>. En nuestra serie, la confirmación microbiológica del microorganismo responsable de la sepsis se obtuvo en el 80.7% de los casos. La imposibilidad de confirmación microbiológica probablemente esté relacionada con la administración precoz de antibióticos empíricos en estos pacientes y por el elevado porcentaje de sepsis de origen abdominal; foco de difícil acceso para la recogida de muestras biológicas.

El cultivo del foco de sepsis fue positivo en el 67.5% de los pacientes, similar al publicado en otras series <sup>29, 33, 47, 52, 331</sup>. En el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica la positividad del foco fue más frecuente que en el subgrupo con fallo multiorgánico (80 vs 55.9%, respectivamente). Ello puede ser debido a la mayor frecuencia de sepsis de origen respiratorio y meníngeo en este grupo, focos en los que el cultivo resulta más rentable que en otros.

El hemocultivo fue positivo en el 37.7% de los pacientes con SG. La incidencia fue más alta en los pacientes con fallo multiorgánico (42.4% vs 32.7% en el subgrupo con disfunción multiorgánica) aunque sin diferencias significativas ( $p = 0.323$ ). Estos resultados son similares a los reportados por otros autores <sup>14, 17, 40, 47, 52, 329, 332</sup>. Desde el punto de vista microbiológico, y en concordancia con otras series <sup>41, 42, 45</sup>, en los hemocultivos predominó el crecimiento monomicrobiano (81.3%). En nuestro estudio predominó el aislamiento de BGN (44%), resultado que coincide con otros estudios <sup>17, 33, 329-331</sup>. El predominio de los BGN puede explicarse por la escasa prevalencia en nuestra serie de la infección por catéter, endocarditis y bacteriemias primarias. El microorganismo más frecuentemente aislado en los hemocultivos fue *E. coli* (26%) seguido de *E. cloacae* (17%). El crecimiento polimicrobiano en el hemocultivo fue más frecuente en los pacientes más graves (subgrupo con disfunción multiorgánica 11.1%, subgrupo con fallo multiorgánico 24%,  $p = 0.02$ ), fenómeno que también comunica Brun-Bruison <sup>32, 46</sup>. En los crecimientos polimicrobianos también predominaron los BGN (56%).

En nuestra serie, la sepsis fue causada fundamentalmente por flora monomicrobiana (68.4%), con predominio de los BGN (55.5%). *E. coli* fue el microorganismo responsable de sepsis más frecuente (12%) seguida de *P. aeruginosa* (11%) y de *S. pneumoniae* (9%). En el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica los microorganismos responsables más frecuentes fueron *P. aeruginosa*



(15%), *E. cloacae* (15%) *E. coli* (11%), mientras que en el subgrupo con fallo multiorgánico los más frecuentes fueron *E. coli* (13%), *S. aureus* (11%) y *S. pneumoniae* (9%).

#### **5.4. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS**

El análisis de los datos clínicos refleja fielmente los criterios diagnósticos de SG<sup>23-24</sup>. A diferencia del grupo control, los pacientes con SG presentaron taquicardia e hipotensión arterial así como hipertermia. Por otra parte, los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico se mostraron más taquicárdicos e hipotensos que los pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica. Tal como era de esperar, los pacientes con SG se caracterizaron por un estado hemodinámico hiperdinámico, más intenso en los pacientes con fallo multiorgánico en los que las resistencias vasculares sistémicas fueron inferiores. La temperatura y el nivel de conciencia no constituyeron características diferenciales entre ambos subgrupos.

El estudio analítico traduce la importante alteración de la homeostasis interna que induce la sepsis y en particular cuando se asocia a disfunción orgánica. El análisis de los datos clínicos y analíticos refleja una mayor alteración fisiológica en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico, confirmando la validez de la metodología que se ha utilizado para clasificar a los pacientes con SG en dos subgrupos en función de la disfunción multiorgánica.

## 5.5. CITOCINAS

En nuestro estudio, y coincidiendo con diversos autores <sup>164, 259, 282, 287, 333-340</sup>, todas las citocinas estudiadas se manifestaron más altas en los pacientes con SG.

Aunque son numerosos los estudios que analizan las concentraciones de citocinas en la sepsis y en el SS y que sugieren que la persistencia de concentraciones elevadas de citocinas, especialmente de IL-6, se asocian al desarrollo de disfunción multiorgánica <sup>335-336, 339-342</sup>, no hay estudios clínicos que analicen las concentraciones de citocinas en un contexto tan específico como la disfunción multiorgánica de la SG en adultos. En nuestra serie, todas las citocinas mostraron concentraciones significativamente más altas en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico. En un contexto distinto, como la sepsis pediátrica, Doughty et al <sup>343</sup> hallaron que los pacientes con concentraciones de IL-6 superiores a 20 pg/mL presentaron una puntuación en el score “Organ Failure Index” superior a aquellos con concentraciones inferiores a 20 pg/mL pero sin especificar si existían diferencias en las concentraciones de IL-6 en función de la disfunción multiorgánica.

## 5.6. DISFUNCIÓN ORGÁNICA

En concordancia al criterio adoptado para clasificar a los pacientes con SG, los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico presentaron un mayor número inicial de órganos disfuncionantes (mediana de 4 en el subgrupo con fallo multiorgánico frente a 3 en el subgrupo con disfunción multiorgánica). Los pacientes del subgrupo con disfunción multiorgánica presentaron un mayor número inicial de órganos con función normal (mediana de 3 frente a 2 en el subgrupo con fallo multiorgánico). La intensidad de la disfunción inicial del órgano también fue mayor en el subgrupo con fallo multiorgánico. En este subgrupo, el SOFA inicial ( $11.3 \pm 2.5$  puntos) fue prácticamente el doble que el del subgrupo con disfunción multiorgánica ( $6.1 \pm 2.6$  puntos,  $p < 0.0001$ ). Todos estos datos avalan el planteamiento de este estudio de considerar la existencia dentro del grupo de pacientes sépticos de dos subgrupos distintos de pacientes en función de la severidad de la disfunción orgánica.

Al igual que en otros estudios <sup>34, 55-56, 62, 322, 329</sup>, en nuestra serie la disfunción orgánica inicial más frecuente fue la respiratoria, seguida de la cardiovascular y de la renal. En este aspecto, cabe destacar que solo la disfunción cardiovascular, la renal y la hepática tuvieron una incidencia mayor en el subgrupo con fallo multiorgánico respecto al subgrupo con disfunción multiorgánica.

La disfunción respiratoria tiene una alta prevalencia. En un estudio realizado en 48 pacientes con SS, todos ellos presentaron disfunción respiratoria <sup>344</sup>. En nuestra serie, la disfunción respiratoria fue prácticamente constante en los pacientes con SG (solo 3 pacientes mostraron inicialmente función respiratoria normal), y en consecuencia, no existieron diferencias significativas entre ambos subgrupos, aunque si se mostró más intensa en el subgrupo con fallo multiorgánico.

La disfunción inicial cardiovascular fue más frecuente e intensa en el subgrupo con fallo multiorgánico. El 83% de los pacientes de este subgrupo que presentaron disfunción cardiovascular lo hicieron en forma de fallo (SOFA  $\geq$  3) vs solo un 50% de los pacientes en el subgrupo con disfunción multiorgánica. Esta diferencia en la intensidad también se demuestra por el SOFA cardiovascular, con una mediana que alcanza la puntuación más alta de SOFA (4 puntos) en el subgrupo con fallo multiorgánica frente a una mediana de 1 punto en el subgrupo con disfunción multiorgánica.

En nuestro estudio, la disfunción inicial renal también fue muy frecuente, apareciendo en el 64.9% de los pacientes con SG; similar al reportado por Wichmann et al (70%)<sup>345</sup>, por Vicent et al<sup>346</sup> y por Esen et al<sup>347</sup> (67%) pero mayor que el comunicado en otras series como la de Rusell et al<sup>323</sup> (40%) y probablemente debido a la diferencia en los criterios utilizados para definir la disfunción renal. En el subgrupo con fallo multiorgánico, la disfunción inicial renal no solo fue más frecuente sino también más intensa. Hasta un 79.6% de los pacientes de este subgrupo presentaron disfunción renal inicial.

Más de la mitad de los pacientes con SG (55.2%) manifestaron algún grado de disfunción hematológica. La existencia de disfunción hematológica varía ampliamente en función de las series: desde un 40% en la de Rusell et al<sup>322</sup> hasta un 78% en la comunicada por Wichmann et al<sup>345</sup>, debido a los distintos criterios utilizados para definir la disfunción hematológica. Está, sin ser más frecuente en el subgrupo con fallo multiorgánico que en el subgrupo con disfunción multiorgánica, adoptó mayor intensidad en el subgrupo con fallo multiorgánico.

La disfunción inicial hepática se presentó en el 44.7% de los pacientes con SG y fue más frecuente e intensa en los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico.

Este resultado coincide con el hallado por Vincent et al <sup>346</sup> (45%) y es menor al comunicado por Wichmann et al <sup>345</sup> (68%). De nuevo las discrepancias en los criterios utilizados para definir la disfunción hepática son los responsables de estas diferencias.

A diferencia de otros autores <sup>322, 344-345</sup>, en nuestro estudio la disfunción neurológica fue la menos frecuente (21.9%), sin que existieran diferencias entre los dos subgrupos ni en la frecuencia ni en la intensidad. Este hecho puede ser explicado porque en nuestra serie hasta un 83.3% de los pacientes con SG precisan de ventilación mecánica y por ello de sedoanalgesia, factor que puede dificultar e incluso imposibilitar el reconocimiento de la encefalopatía séptica.

En cuanto a la máxima disfunción alcanzada durante su evolución, su incidencia y severidad también fueron superiores en el subgrupo con fallo multiorgánico. En ambos subgrupos, los órganos que con más frecuencia disfuncionaron fueron el respiratorio y el cardiovascular; resultados que coinciden con otras series <sup>58</sup>. En el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico, prácticamente todos ellos presentaron disfunción respiratoria (98.3%) y el 93.2% presentaron disfunción cardiovascular. En el subgrupo de enfermos con disfunción multiorgánica, solo dos pacientes no presentaron disfunción respiratoria. La disfunción cardiovascular, renal, hematológica y hepática fueron más frecuentes en el subgrupo con fallo multiorgánico.

## 5.7. MORTALIDAD

La mortalidad reportada de la sepsis es muy variable, dependiendo de numerosos factores (entre los que cabe destacar entre otros la edad, el tipo de paciente y su comorbilidad asociada, el foco de sepsis, existencia de bacteriemia, SS, disfunción orgánica, lugar de adquisición y tratamiento antibiótico no adecuado, etc), de tal forma que esta mortalidad puede variar desde el 16% hasta el 55% <sup>1, 10-13, 18, 22, 29, 34, 38, 45-46, 54, 187-196</sup>. Así mismo, la mortalidad de la SG con disfunción orgánica publicada en la literatura también es muy variable pues no solamente depende de los criterios utilizados para definir la disfunción orgánica sino también del número de órganos disfuncionantes y de la severidad de la disfunción. Pero sin duda esta mortalidad, aunque variable, es muy alta. Autores que estudian de forma específica la SG con disfunción orgánica comunican una mortalidad superior al 70% e incluso del 90-100% cuando fracasan más de tres órganos <sup>1, 3, 11</sup>.

En nuestra serie la mortalidad global del grupo de pacientes con SG fue del 61.4%, cifra que asciende al 74.5% en los pacientes con fallo multiorgánico y que es significativamente superior a la del grupo de pacientes con disfunción multiorgánica (47.2%) y coincide con la mayoría de los estudios en los que el aumento de la mortalidad se relaciona con el número de órganos disfuncionantes y con la severidad de la disfunción <sup>3, 11, 59-61, 230, 323, 344, 346-347</sup>.

Además del análisis de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, también es interesante analizar la mortalidad precoz (mortalidad en los primeros tres días de evolución) y la mortalidad intermedia (éxitus entre el 4º y el 7º día). Al igual que Daviaud et al <sup>52</sup> pensamos que la mortalidad en estos periodos está directamente influida por la sepsis y sus complicaciones, el SS y el SDMO, mientras que en la

mortalidad a los 28 días pueden participar otros factores no relacionados de forma directa con la sepsis inicial como puede ser la patología de base o complicaciones adquiridas en UCI como infecciones nosocomiales o isquemia mesentérica. Efectivamente, en nuestro estudio se han encontrado diferencias significativas en el periodo cronológico de mortalidad entre ambos subgrupos. Mientras que ningún paciente del subgrupo con disfunción multiorgánica fallece en los primeros tres días de evolución, el 31.8% de los éxitus del subgrupo con fallo multiorgánico aparecen en este periodo. Es posible que la existencia de una mayor disfunción orgánica inicial influya de forma marcada sobre el pronóstico a corto plazo.



## **5.8. MEDIADORES ENDOTELIALES**

### **5.8.1. Mediadores endoteliales del sistema coagulativo**

#### **5.8.1.1. Mediadores coagulativos en el paciente crítico**

Nuestro estudio pone en evidencia el incremento de todos los mediadores endoteliales del sistema coagulativo en los pacientes críticos con respecto al grupo de voluntarios sanos. Estos resultados coinciden con los hallados en diversos estudios realizados en pacientes críticos, en los que suelen predominar los pacientes con politraumatismo o CID <sup>180, 221-223, 225, 250-253, 256-257, 275, 348</sup>. Este fenómeno puede ser explicado por la alta incidencia en los pacientes ingresados en UCI de SRIS, entidad clínica en la que está bien descrita la estimulación endotelial mediada por citocinas <sup>257, 349-350</sup>. Además, también pueden estar implicados otros factores como la hipoxia, las alteraciones de la microcirculación, la liberación de proteinasas por leucocitos activados, la activación del complemento y de las plaquetas <sup>253</sup>.

#### **5.8.1.2. Mediadores coagulativos en la SG**

Todos los mediadores endoteliales del sistema coagulativo estudiados alcanzaron concentraciones muy altas en los pacientes con SG, con diferencias altamente significativas con respecto al grupo control. Estos resultados están en concordancia con estudios previos <sup>170, 225-226, 239, 257-258, 262,275, 282, 351-352</sup>.

Es importante destacar la importantísima elevación del TF y de la TMD respecto a los otros mediadores. El TF se eleva en los pacientes con SG un

192%, mientras que la elevación de la TMD corresponde al 375%, con respecto al grupo control. La elevación del TFPI (112%) y del FVW (121%) es menos importante aunque igualmente significativa. Estos datos reflejan la intensa activación endotelial mediada por citocinas que se produce en la SG.

El notable incremento del TF indica la activación de la coagulación por la vía extrínseca, confirmando observaciones previas <sup>210, 262, 283, 352-353</sup>. Sería esperable una disminución de los niveles de TFPI en los pacientes con SG por consumo al inhibir el TF. En este sentido, las aportaciones en la literatura sobre el comportamiento del TFPI son discrepantes. De Jonge et al <sup>354</sup> no logra demostrar la elevación de TFPI tras la administración de endotoxina y en el ámbito clínico otros autores como Bajaj et al <sup>240</sup> no encuentran diferencias significativas en los niveles de TFPI entre pacientes con o sin sepsis. Por el contrario, Gando et al <sup>352</sup> halla una elevación significativa de los niveles de TFPI a partir de las 48h de evolución de la sepsis. En nuestra serie, su elevación la evidenciamos en las fases más precoces de la sepsis. Esta discrepancia con el estudio de Gando et al <sup>352</sup> posiblemente pueda ser explicada por la gravedad de nuestros enfermos: mientras alguno de los pacientes de Gando et al presentan sepsis no grave, todos nuestros enfermos presentan SG. El mecanismo responsable de la elevación del TFPI no está del todo aclarado pero la elastasa del neutrófilo podría jugar un papel importante al movilizar el TFPI del endotelio al plasma <sup>211, 226, 352</sup>.

En concordancia con otros estudios <sup>170, 258, 275</sup>, en nuestro estudio también se ha detectado un incremento muy importante de los niveles plasmáticos de FVW que confirma la activación del endotelio en la SG. Para Rubin et al <sup>275</sup>, esta elevación de los niveles de FVW responde más bien a una liberación de los depósitos endoteliales que no a la estimulación de su síntesis.

Aunque los mecanismos que inducen la liberación endotelial de FVW no están del todo aclarados, es razonable pensar que en la sepsis pueda ser debida a la exposición del endotelio a niveles muy altos de conocidos inductores de la liberación de FVW en estudios in vitro como histamina, trombina y al depósito de fibrina <sup>215, 264, 267-269</sup>.

Estudios en vitro han demostrado que la endotoxina disminuye la síntesis de TMD <sup>353</sup>. En contraste con esta observación y al igual que otros autores <sup>253-254, 350-351</sup>, en nuestro estudio se ha evidenciado una notable elevación de la TMD en la SG, fenómeno que puede ser explicado por la acción de la elastasa, que movilizaría la TMD fijada a la superficie endotelial hacia la circulación <sup>255</sup> y cuyas concentraciones se han descrito muy elevadas en la SG <sup>355-356</sup>.

### **5.8.1.3. Mediadores coagulativos en el SDMO**

Diversos estudios realizados en patologías caracterizadas por una respuesta inflamatoria no séptica como el politraumatismo, la CID o el SDRA han puesto de manifiesto el importante papel del endotelio en el desarrollo del SDMO <sup>239-240, 250, 252, 257, 348, 357</sup>. A pesar de la experiencia acumulada en la fisiopatología de la sepsis y del SDMO en adultos, el comportamiento de los mediadores endoteliales en esta entidad aún no está del todo aclarado persistiendo importantes lagunas.

En nuestro estudio, aunque las concentraciones de los mediadores estudiados fueron más altas en los pacientes con fallo multiorgánico, únicamente hemos hallado diferencias significativas en los niveles de TF. Esta observación coincide con los resultados obtenidos por el grupo de Iba et al <sup>350</sup>

que también han hallado concentraciones muy elevadas de TF en los pacientes con SDMO por sepsis y con los resultados de Green et al <sup>358</sup> quienes en pacientes pediátricos con fallo multiorgánico por sepsis también hallan un importante incremento del TF. Gando et al <sup>351</sup> en una serie de 19 pacientes con SG detectan que las concentraciones pico de TF en los primeros 4 días se correlacionan con el número de órganos disfuncionantes. En nuestra serie, el TF se correlacionó con el SOFA, tanto el inicial como el máximo alcanzado durante la evolución del paciente y con el número de órganos con SOFA inicial y máximo 3-4. Es decir, tiene una correlación directa con aquellos parámetros que describen un mayor grado de disfunción orgánica. Estos resultados confirman la importancia de la activación de la coagulación por la vía extrínseca en la fisiopatología de la disfunción multiorgánica.

Aunque las concentraciones de TFPI fueron más altas en los pacientes con SG, no se han encontrado diferencias significativas en función de la disfunción orgánica. El hecho de que en los pacientes con fallo multiorgánico aparezca una elevación significativa de TF pero no de TFPI probablemente nos esté indicando la incapacidad de la respuesta del TFPI para inhibir la importante elevación de TF y por ello la existencia de una activación de la vía extrínseca para la que no se dispone de un mecanismo contraregulador competente. Esta observación coincide con los resultados de Gando et al <sup>357</sup> que también describieron la incompetencia del TFPI en la disfunción multiorgánica de los pacientes politraumáticos y avala la tesis de Iba et al <sup>211</sup> de que el mismo fenómeno podría aparecer también en la SG. Otro mecanismo que podría explicar la incompetencia del TFPI es el deterioro de su capacidad para inhibir el TF y el complejo TF - f VIIa debido a que la acción de la elastasa sobre el TFPI se produce específicamente en el polipéptido que une al primer y al segundo dominio de Kunitz <sup>211, 352, 359</sup>.

Mientras que Okugawa et al <sup>360</sup> no constató elevación de TMD en la CID, otros autores han descrito un importante incremento de TMD en el SDMO asociado a CID <sup>250-252</sup> y en el SDMO posttrauma <sup>361</sup>. En sepsis y SDMO, Iba et al <sup>259</sup> hallaron una mayor elevación de los niveles de TMD en los pacientes con fallo orgánico. Faust et al <sup>262</sup>, en sepsis meningocócica pediátrica, encontraron las concentraciones más altas de TMD en los pacientes más graves aunque sin especificar el grado de disfunción multiorgánica de estos. Krafte-Jacobs et al <sup>362</sup> también observaron en 22 pacientes pediátricos con SS que las concentraciones de TMD aumentaron de forma paralela al número de órganos disfuncionantes. Otros estudios también han descrito que son los pacientes con CID o con disfunción orgánica los que presentan niveles más elevados de TMD <sup>260-261</sup>. En nuestro estudio, si bien los niveles de TMD tendieron a ser más altos en los pacientes con fallo multiorgánico, no se han encontrado diferencias significativas en función de la disfunción orgánica, probablemente porque las características que definen nuestros subgrupos de disfunción orgánica son muy diferentes a los grupos estudiados por otros autores y también por el diferente timing de recogida de muestras en los pacientes. El aumento de los niveles plasmáticos de TMD en sepsis es debido a la movilización de la TMD fijada al endotelio por la acción de la elastasa. Si bien la TMD es uno de los principales activadores de la PC, la TMD movilizada al plasma desde el endotelio por la acción de la elastasa se hace en su forma soluble que tiene menos actividad que la forma celular sobre el receptor de la PC y por tanto sobre la activación de la PC <sup>363</sup>. En nuestro estudio, las concentraciones de PCA fueron significativamente menores en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico. Ello sugiere, a igualdad de niveles de TMD pero no de TF (que se encuentra extraordinariamente elevado), un mayor grado de activación de la coagulación y la incompetencia del sistema de la PC y de la TMD. Nuestros resultados no apoyan que el aumento de las concentraciones plasmáticas de

TMD se asocian a disfunción orgánica sino que más bien parece que estarían relacionadas con la estimulación endotelial y sugieren que su papel directo en el SDMO es más bien limitado, relacionándose fundamentalmente con su efecto sobre el sistema de la PC.

Aunque en nuestra serie no se han hallado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de FVW entre los subgrupos con disfunción o fallo multiorgánico (aunque si una tendencia a la significación estadística,  $p = 0.07$ ), si que se ha evidenciado en los pacientes con SG la existencia de una correlación significativa entre este mediador y el SOFA, tanto el inicial como el máximo, y con el número máximo de órganos disfuncionantes y tendencia a la significación con el número inicial de órganos disfuncionantes. Estas observaciones coinciden con Kayal et al <sup>271</sup> quienes en pacientes con sepsis constataron una correlación entre los niveles de FVW y la disfunción multiorgánica. Todo ello sugiere que la elevación de los niveles de FVW se produce de forma paralela al grado de disfunción orgánica reflejando la intensa activación endotelial, si bien no se puede descartar que el FVW pueda participar de alguna forma en la fisiopatología de la disfunción orgánica, quizás favoreciendo la activación plaquetar.

#### **5.8.1.4. Mediadores coagulativos en la disfunción cardiovascular y en el SS**

En nuestra serie, los pacientes con SS, independientemente de que presentaran disfunción o fallo multiorgánico, presentaron concentraciones de TF significativamente más altas que los pacientes sin SS. Además, este mediador se correlacionó con el SOFA cardiovascular, tanto el inicial como el máximo alcanzado durante la evolución de la sepsis. Estos resultados

coinciden con los comunicados por el grupo de Gando et al <sup>351</sup> que también detectaron niveles significativamente elevados de TF en 7 pacientes con SS respecto a 12 pacientes con SG. Green et al <sup>358</sup> en pacientes pediátricos con fallo multiorgánico por sepsis, hallaron que el TF es capaz de predecir la aparición de fallo cardiovascular. Sin embargo, contrastan con los resultados de Xue et al <sup>224</sup> en 54 pacientes con SS. Esta diferencia puede atribuirse a la precocidad de la extracción de las muestras sanguíneas de Xue et al, quienes lo hicieron en el mismo servicio de Urgencias, y por tanto de forma mucho más precoz que en nuestra serie. En nuestro estudio, esta elevación tan importante del TF se produce en un contexto en el que las concentraciones de su principal inhibidor fisiológico, el TFPI, no aumentan, sino más bien lo contrario. En los pacientes con SS los niveles de TFPI expresaron una tendencia a ser más bajos que los que no presentaron shock alcanzando incluso diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica. Sin embargo, no se ha podido demostrar correlación entre este mediador y el SOFA cardiovascular. Estos resultados confirman la importante activación de la coagulación observada en el SS <sup>78, 204, 206, 224-228</sup>, y sugieren que en el SS su mecanismo contraregulador podría ser incompetente, tal como se ha observado en otras disfunciones orgánicas <sup>211, 352, 357</sup>.

El FVW muestra un comportamiento muy similar. En coincidencia con otros autores <sup>170, 228, 258, 271, 273, 275-276</sup>, también se ha hallado que los pacientes con SS presentaron niveles más altos de FVW que los pacientes sin shock. En nuestra serie este fenómeno fue independientemente del grado de disfunción orgánica y además, al igual que con el TF, también se ha evidenciado una correlación significativa entre el SOFA cardiovascular inicial y máximo con el FVW. Por otra parte, el FVW se correlacionó, independientemente del grado de disfunción orgánica, de forma directa con el

gasto cardiaco (SG:  $r = 0.492$ ,  $p = 0.032$ ; subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica:  $r = 0.400$ ,  $p = 0.041$ ; subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico:  $r = 0.518$ ,  $p = 0.033$ ) y de forma inversa con las resistencias vasculares sistémicas (SG:  $r = -0.550$ ,  $p = 0.027$ ; subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica:  $r = -0.500$ ,  $p = 0.021$ ; subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico:  $r = -0.657$ ,  $p = 0.008$ ). Estos hallazgos reflejan el importante grado de estimulación endotelial que se produce en el SS.

En nuestra serie no se ha evidenciado una elevación significativa de los niveles de TMD aunque si una tendencia a niveles más altos en los pacientes con SS. Por el contrario Krafte-Jacobs et al <sup>362</sup> si hallaron concentraciones más altas en pacientes pediátricos con SS. Esta discrepancia puede ser explicada no ya solo por estudiar dos poblaciones diferentes en cuanto a edad (adulta respecto a pediátrica) sino también en cuanto a la diferencia en los criterios utilizados para definir el SS.

#### **5.8.1.5. Mediadores coagulativos en la disfunción respiratoria y en el SDRA**

La valoración de la disfunción respiratoria en nuestra serie tiene una limitación: la disfunción respiratoria ha sido prácticamente constante en nuestros pacientes. En el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica solo 1 paciente no presentó disfunción respiratoria inicial y todos desarrollaron durante su evolución disfunción respiratoria. En el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico, solo 2 pacientes no presentaron en su inicio disfunción respiratoria mientras que solo 1 paciente no desarrolló disfunción respiratoria durante su evolución.



Incluso existiendo esta limitación, nuestros hallazgos coinciden con los de otros autores <sup>72, 170, 226, 238-240, 273, 275, 358</sup> y reflejan la importante estimulación endotelial que se produce en el SDRA.

En nuestro estudio, aunque TF se correlacionó con la disfunción respiratoria, tanto la inicial como la máxima, evaluada con la escala SOFA, no se han hallado diferencias significativas en los pacientes con SDRA respecto a los que no presentan SDRA. Nuestros resultados coinciden con Gando et al <sup>226</sup> quienes en un estudio realizado en pacientes con sepsis, tampoco encontraron diferencias significativas en las concentraciones iniciales de TF en función de la existencia de SDRA. Sin embargo, estos resultados contrastan por los comunicados por Xue et al <sup>72</sup> quienes si describieron niveles más elevados en los pacientes con SDRA.

Tampoco se ha evidenciado correlación entre TFPI y la disfunción respiratoria, pero en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica los niveles de TFPI fueron más elevados en los pacientes con SDRA. Nuestros resultados coinciden en parte con los comunicados con otros grupos <sup>238-241</sup>, aunque las poblaciones estudiadas por estos no son equiparables a los de nuestra serie. Sabharwal et al <sup>260</sup> en pacientes con SDRA de origen diverso encontraron diferencias significativas en los niveles de TFPI en los pacientes con SDRA respecto a los pacientes con riesgo de desarrollar SDRA y respecto a sujetos sanos. Bajaj et al <sup>261</sup> constataron niveles más altos en los pacientes con SDRA respecto a pacientes controles o con alto riesgo para desarrollar SDRA. Sin embargo, es necesario señalar que en su serie, 7 de los 8 pacientes del grupo de alto riesgo que evolucionaron a SDRA presentaron niveles de TFPI normales. Xue et al <sup>72</sup> también hallaron concentraciones de TFPI más altas en los pacientes con SDRA.

En relación a TMD, en nuestro estudio no se ha evidenciado correlación entre TMD y la disfunción respiratoria. En la literatura no existen estudios que hayan analizado de forma específica el comportamiento de TMD en el SDRA por SG. Sapru et al en un subanálisis del estudio FACCT<sup>364</sup> (ARDS Network Fluid and Catheter Treatment Trial) hallaron concentraciones de TMD más elevadas en los pacientes con SDRA, si bien en este estudio solo en el 22% de los pacientes el SDRA fue secundario a SG o SS<sup>365</sup>.

Tampoco se han detectado diferencias significativas en las concentraciones de FVW en los pacientes con SDRA aunque si se ha hallado una correlación con el SOFA respiratorio máximo. Nuestros resultados coinciden con diversos estudios que han demostrado elevación del FVW en el SDRA respecto a sujetos sanos pero no así respecto a poblaciones de riesgo para desarrollar SDRA<sup>239-240, 273</sup>. Sabharwal et al<sup>239</sup> y Bajaj et al<sup>240</sup> detectaron niveles más altos en los pacientes con SDRA que en sujetos sanos pero no pudieron demostrar diferencias entre los pacientes con SDRA y aquellos con alto riesgo de desarrollar SDRA. Moss et al<sup>273</sup> no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con sepsis y SDRA de aquellos con sepsis y sin SDRA. Por el contrario, Lorente et al<sup>170</sup> y Rubin et al<sup>275</sup> si que hallaron en pacientes con SS una elevación significativa del FVW en los que presentaron SDRA respecto a los que no lo presentaron.

#### **5.8.1.6. Mediadores coagulativos y gravedad**

En nuestro estudio solo se ha hallado correlación entre el FVW y la gravedad evaluada por la escala APACHE II tanto en el grupo de pacientes con SG como en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico. En la literatura no son muchos los estudios que han evaluado la relación entre los mediadores

endoteliales y la gravedad. Estos estudios no siempre han sido realizados en pacientes con SG y existe cierta discrepancia en los resultados. Liang et al <sup>228</sup> en pacientes con sepsis hallaron correlación entre TF y FVW y la escala APACHE II. Kayal et al <sup>271</sup> también encontraron correlación entre el FVW y la gravedad en pacientes con sepsis, valorada en este estudio con la escala SAPS II. Sin embargo, Kremer et al <sup>266</sup>, también en pacientes con sepsis, no detectaron correlación entre FVW y la gravedad medida por las escalas LOD y SAPS II. Nakae et al <sup>366</sup> en 23 pacientes con quemaduras extensas encontraron que el máximo nivel de TMD obtenido durante la evolución del paciente se correlacionó con el máximo valor de APACHE II obtenido por el enfermo.

La discrepancia de nuestros resultados con estos estudios puede ser debida no ya solo por la diferencia en las poblaciones estudiadas sino también al hecho de que en el presente estudio se han valorado únicamente los valores iniciales de los mediadores y el APACHE II que corresponde al momento de la inclusión del paciente en el estudio. En nuestra serie, la escala APACHE no ha reflejado con exactitud la elevación de los mediadores coagulativos existente en la disfunción orgánica inducida por la SG.

#### **5.8.1.7. Mediadores coagulativos y mortalidad**

Son diversos los estudios que han evaluado la relación entre los mediadores coagulativos y la mortalidad en la SG. Aunque con ciertas discrepancias, en general estos estudios demuestran una elevación significativa de los niveles de estos mediadores en los pacientes que fallecen

170, 223-224, 228, 238, 259-260, 271, 352, 366.

Aunque las limitaciones de nuestro estudio se exponen posteriormente, es interesante señalar aquí que la relación de los mediadores con la mortalidad precoz únicamente se pudo realizar en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico pues solo un paciente del subgrupo con disfunción multiorgánica falleció en los primeros tres días.

En nuestro estudio, los mediadores coagulativos no han demostrado ser buenos indicadores de la mortalidad precoz. Sin embargo, si que se ha evidenciado que los niveles altos de FT se asociaron a una mayor mortalidad por cualquier causa a los 7 días en los pacientes con SG y a los 28 días en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico. La elevación de los niveles de FVW también se asoció a una mayor mortalidad en los primeros 7 días en los pacientes con SG y en los pacientes con fallo multiorgánico.

La relación que se ha obtenido entre el TF y la mortalidad coincide con la reportada por otros autores <sup>224, 228, 352, 358, 367</sup>. Al igual que Xue et al <sup>224</sup> en pacientes con SG y Bajaj et al <sup>240</sup> en pacientes con alto riesgo de desarrollar SDRA, en nuestro estudio no se han hallado diferencias en las concentraciones de TFPI en función de la mortalidad.

No se han detectado diferencias en los niveles de TMD en función de la mortalidad. Este resultado difiere del reportado por Lin et al <sup>260</sup> quienes si hallaron niveles más altos de TMD en los pacientes fallecidos. Esta discrepancia podría ser atribuida a la precocidad de la recogida de muestras sanguíneas en nuestro estudio y también a diferencias en la población estudiada.

El valor pronóstico del FVW permanece en controversia. Mientras que algunos autores si encontraron diferencias en las concentraciones de FVW en función de la mortalidad <sup>271, 367</sup>, otros no lo han podido demostrar <sup>170, 266, 368</sup>. Nuestros resultados coinciden con estos últimos, aunque, si bien no hemos hallado diferencias en los niveles de FVW en función de la mortalidad a los 28 días, si que hemos detectado que las concentraciones de FVW fueron un buen indicador de la mortalidad a los 7 días en los pacientes con SG y con fallo multiorgánico.

#### **5.8.1.8. Mediadores coagulativos y citocinas**

Los estudios que han tenido como objetivo valorar la interacción entre los mediadores coagulativos con las citocinas en los pacientes con SG son escasos, y las relaciones que pudieran existir entre ellos no estan bien establecidas en la literatura. En nuestra serie, los mediadores coagulativos se correlacionaron con las citocinas estudiadas, si bien estas correlaciones fueron variables en función del mediador, de la citocina y del grupo de estudio.

Coincidiendo con Green et al <sup>358</sup>, en nuestro estudio también se ha hallado correlación entre TF e IL-6. Además, también se ha evidenciado correlación entre TF y TNF-  $\alpha$  (Green et al no incluyó en su estudio TNF-  $\alpha$ ).

La correlación entre TFPI y las citocinas ha sido estudiada por de Jonge et al <sup>354</sup>. Al igual que ellos, se ha encontrado correlación entre TFPI y las citocinas estudiadas.

Respecto a TMD, se ha hallado correlación con TNF-  $\alpha$  (si bien únicamente en el subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica). Estos

resultados coinciden con los descritos por Iba et al <sup>259</sup> en pacientes sépticos y por Nakae et al en pacientes quemados <sup>366</sup>.

En nuestro estudio, FVW se ha correlacionado con IL-6, resultado que coincide con la serie de López-Aguirre et al <sup>258</sup>. Pero a diferencia de ellos, también se ha hallado correlación entre FVW y TNF-  $\alpha$ . La discrepancia puede ser atribuida a la ausencia de pacientes con SS en el estudio de López-Aguirre et al, lo cual también sugiere un estado proinflamatorio menos intenso que los pacientes de nuestro estudio. Por otra parte, también se ha evidenciado una correlación inversa entre FVW e IL-10; asociación no reportada en la literatura.

#### **5.8.1.9. Correlación entre los mediadores coagulativos**

La correlación entre los mediadores coagulativos ha sido estudiada de forma parcial por López-Aguirre <sup>258</sup> y de forma mucho más parcelar por Bajaj et al <sup>240</sup>.

López-Aguirre et al <sup>258</sup>, en un estudio analizando TMD y FVW en 32 pacientes con sepsis sin SS no hallaron correlación entre ambos mediadores. En nuestro estudio tampoco se ha podido demostrar esta correlación ni tampoco la hallada por Bajaj et al <sup>240</sup> entre TFPI y FVW. Sin embargo, si que se ha constatado correlación entre FVW y TF, hecho no comunicado en la literatura.

## **5.8.2. Mediadores endoteliales del sistema fibrinolítico**

### **5.8.2.1. Mediadores fibrinolíticos en el paciente crítico**

En el presente estudio se ha podido constatar una importante elevación de los mediadores endoteliales del sistema fibrinolítico en los pacientes críticos sin sepsis (grupo control) con respecto a voluntarios sanos. Estos resultados coinciden con los hallados por otros autores en otras poblaciones de enfermos críticos. García-Fernández et al <sup>257</sup> encontraron una notable elevación del t-PA y del PAI-1 en pacientes críticos con SRIS e insuficiencia renal aguda. En la CID, diversos estudios también han demostrado un importante incremento de estos mediadores <sup>250, 368</sup>. La estimulación endotelial responsable de la elevación de los mediadores fibrinolíticos puede ser explicada por la alta incidencia en estos pacientes de SRIS; síndrome en el que es bien conocido la liberación de citocinas y la acción de éstas sobre el endotelio, que se confirma en este estudio, no solamente por la elevación de los mediadores de la fibrinólisis sino también, como se ha expuesto previamente, por la elevación de los mediadores coagulativos y como se describe más adelante, también por la elevación de los mediadores del flujo sanguíneo regional.

### **5.8.2.2. Mediadores fibrinolíticos en la SG**

En nuestro estudio, se ha hallado una elevación muy importante y significativa de los mediadores fibrinolíticos en los pacientes con SG, tanto con respecto al grupo control como respecto al grupo de voluntarios sanos. Esta notable elevación tanto de t-PA como de PAI-1 traduce el importante trastorno que sufre la fibrinólisis en la SG como consecuencia de la acción de diversos mediadores inflamatorios sobre el endotelio. En 1989, Suffredini et al <sup>116</sup>

demonstraron que en la primera hora tras la administración de endotoxina de *E. coli* a voluntarios sanos se produce una elevación de t-PA que se sigue al cabo de tres horas de un importante incremento de PAI-1. En 1992, Lorente et al <sup>169-170</sup> describieron una significativa elevación de t-PA y de PAI-1 en los pacientes con sepsis. Esta elevación de PAI-1 también fue evidenciada por Dofferhoff et al <sup>287</sup>. Desde entonces han sido diversos los estudios que han confirmado estas observaciones <sup>258, 282, 284, 288, 350, 354, 358</sup>. Nuestros resultados coinciden con estos hallazgos.

### **5.8.2.3. Mediadores fibrinolíticos en el SDMO**

Aunque son numerosos los estudios que han evaluado el comportamiento de los mediadores fibrinolíticos en los pacientes con sepsis, las investigaciones realizadas en el SDMO han sido menos frecuentes <sup>258, 289-90, 350</sup> y no siempre han sido realizadas en SDMO por sepsis sino en otras patologías como la CID <sup>250</sup>. Además, mientras en estos estudios se ha analizado el PAI-1, el t-PA no ha sido objetivo de ningún estudio. Todos ellos coinciden en describir una elevación muy importante y significativa de los niveles de PAI-1.

Coincidiendo con los resultados de estos estudios, en nuestro estudio también se ha podido constatar un importante incremento de las concentraciones de PAI-1 y de t-PA en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico respecto al subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica. Ambos mediadores se correlacionaron con el SOFA tanto el inicial como el máximo y con el número inicial y máximo de órganos con SOFA 3-4. Ello sugiere que cuanto mayor sea el trastorno de los mediadores fibrinolíticos mayor es la disfunción orgánica. Estos hallazgos confirman el importante papel



que cumple la fibrinólisis en la SG y sugieren que el bloqueo de la fibrinólisis está estrechamente relacionado con la disfunción orgánica.

#### **5.8.2.4. Mediadores fibrinolíticos en la disfunción cardiovascular y en el SS**

En nuestro estudio se ha evidenciado una correlación directa entre PAI-1 y la disfunción cardiovascular, tanto la inicial como la máxima alcanzada durante la evolución de la sepsis. Además, en los pacientes con SS, tanto del grupo con SG como del subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico, se ha hallado una extraordinaria elevación de los niveles de PAI-1 con respecto a los pacientes de los mismos grupos sin SS. Por el contrario, no se ha apreciado que la situación de SS aporte diferencias significativas en el comportamiento de t-PA.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores <sup>170, 180, 284, 286, 288</sup>. Lorente et al <sup>170</sup> en un grupo de 48 pacientes con SS también hallaron una importante elevación de PAI-1. Salgado et al <sup>283</sup> constataron en una serie de pacientes con SS concentraciones de PAI-1 hasta 50 veces más elevadas respecto a pacientes sépticos sin shock. Pralong et al <sup>286</sup> en una serie de 52 pacientes con SS hallaron una notable elevación del PAI-1 con respecto al grupo control de voluntarios sanos. Kruithof et al <sup>288</sup> también describieron en un grupo de 51 enfermos con SS una elevación muy significativa de los niveles de PAI-1 en comparación con voluntarios sanos. Mavrommatis et al <sup>289</sup> también hallaron en un estudio realizado en 82 pacientes con SG una importante alteración de la fibrinólisis que resulta más significativa en los enfermos con SS.

#### **5.8.2.5. Mediadores fibrinolíticos en la disfunción respiratoria y en el SDRA**

La relación existente entre los mediadores fibrinolíticos y la disfunción respiratoria en pacientes con sepsis no ha sido estudiada de forma específica, aunque si en pacientes con LPA de origen diverso y con resultados discrepantes. Sapru et al <sup>370</sup> en pacientes críticos pediátricos con LPA de origen diverso (de los que solamente el 14% correspondía a SG) encontraron que los niveles más altos de PAI-1 se asociaban a mayor mortalidad. Prebhakaran et al <sup>371</sup> y Ware et al <sup>372</sup> llegaron a las mismas conclusiones en pacientes adultos con LPA. Sin embargo, Jalkenen et al <sup>373</sup> en pacientes críticos ventilados por insuficiencia respiratoria de origen diverso no pudieron relacionar PAI-1 con la existencia de LPA o SDRA.

En nuestro estudio, los mediadores fibrinolíticos no se correlacionaron con la disfunción respiratoria y no se han hallado diferencias en función de la existencia de SDRA excepto en los pacientes con SDRA del subgrupo con disfunción multiorgánica que presentaron niveles más altos de PAI-1 que los pacientes del mismo subgrupo sin SDRA. Probablemente, ello responda más a la profunda alteración de la fibrinólisis que se produce en la disfunción orgánica inducida por sepsis que no en si a la propia lesión pulmonar aguda. De todas formas, la interpretación de estos resultados se tiene que hacer con cautela pues en este aspecto, tal como se ha expuesto anteriormente, nuestra serie presenta una importante limitación debido a que la disfunción respiratoria ha sido prácticamente constante en todos los pacientes.

#### **5.8.2.6. Mediadores fibrinolíticos y gravedad**

No se ha hallado correlación entre t-PA y la gravedad. Nuestros resultados coinciden con los comunicados por Martínez et al <sup>282</sup>. Sin embargo, si que se ha encontrado correlación entre PAI-1 y la gravedad tanto en los pacientes con SG como en los del subgrupo con fallo multiorgánico. Estos hallazgos coinciden con los obtenidos en otros estudios <sup>282, 287, 374</sup> y pondrían en manifiesto la importante relación existente entre el bloqueo fibrinolítico y la gravedad de los pacientes.

#### **5.8.2.7. Mediadores fibrinolíticos y mortalidad**

La relación entre t-PA y PAI-1 con la mortalidad es motivo de debate. Martínez et al <sup>281</sup> en un estudio realizado en pacientes con sepsis en el que excluye a los enfermos que presentan disfunción orgánica o SS, no encontraron diferencias en los niveles de t-PA y PAI-1 en función de la mortalidad. Este resultado obtenido en pacientes con un perfil de poca gravedad, coincide con el comunicado por Dofferhoff et al <sup>287</sup> en pacientes con SS. Sin embargo, otros autores si que han hallado niveles más altos de t-PA <sup>169, 375</sup> o de PAI-1 <sup>286, 288, 358, 375</sup> en los no supervivientes. En nuestro estudio, no se han observado diferencias significativas en los niveles de t-PA ni en los de PAI-1 en función de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días. Sin embargo, coincidiendo con Pralong et al <sup>286</sup> y Kruithof et al <sup>288</sup>, si que se han hallado niveles más altos de t-PA y PAI-1 en los pacientes con mortalidad precoz (éxito en los primeros 3 días).

#### 5.8.2.8. Mediadores fibrinolíticos y citocinas

A diferencia de Lopez-Aguire et al <sup>258</sup> y de Martinez et al <sup>282</sup>, en nuestro estudio se ha encontrado correlación entre t-PA y TNF-  $\alpha$  en los tres grupos de estudio. También a diferencia de Lopez-Aguire, se ha evidenciado correlación entre t-PA e IL-6, si bien ésta última solo en los pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico. Esta discrepancia podría ser atribuida a la diferencia de la población estudiada ya que ambos autores realizaron sus estudios en enfermos con sepsis sin SS ni disfunción orgánica. Es posible que en pacientes con un perfil de mayor gravedad o de mayor intensidad de la sepsis, la relación entre t-PA y TNF e IL-6 se haga más evidente. Coincidiendo con Salgado et al <sup>283</sup>, en nuestra serie también se ha evidenciado correlación directa entre t-PA e IL-10 en los pacientes con SG y en los del subgrupo con fallo multiorgánico.

La existencia de correlación entre PAI-1 y TNF-  $\alpha$  ha sido descrita por algunos autores <sup>282-283, 287</sup> aunque no ha sido confirmada por otros <sup>258, 288</sup>. En nuestro estudio, solo se ha encontrado correlación entre PAI-1 y TNF-  $\alpha$  en los pacientes con SG. Si bien no existe discrepancia sobre la correlación entre PAI-1 e IL-6 <sup>258, 287-288, 358, 374</sup> en la SG, en nuestra serie solo se ha evidenciado en los pacientes con SG y en los del subgrupo con fallo multiorgánico. A diferencia de López-Aguirre et al <sup>288</sup>, se ha hallado correlación entre PAI-1 e IL-1  $\beta$ . Coincidiendo con Salgado et al <sup>283</sup>, también se ha confirmado la correlación entre PAI-1 e IL-10, si bien únicamente en los pacientes con SG y en los del subgrupo con fallo multiorgánico.

Estos resultados ponen de manifiesto la importante relación existente entre la respuesta inflamatoria sistémica y el bloqueo fibrinolítico, que se hace más evidente cuando la disfunción multiorgánica es múltiple y más intensa.

#### **5.8.2.9. Correlación entre los mediadores fibrinolíticos**

Al igual que López-Aguirre et al <sup>258</sup> en pacientes con sepsis y que Asakura et al <sup>375</sup> en pacientes con CID de origen diverso con disfunción orgánica, en nuestro estudio también se ha hallado correlación positiva entre t-PA y PAI-1 aunque solamente en los pacientes con SG y en los del subgrupo con fallo multiorgánico. Estos resultados evidencian la relación entre el sistema fibrinolítico y la intensidad de la disfunción orgánica en la SG.

#### **5.8.3. Mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional**

##### **5.8.3.1. Mediadores del flujo sanguíneo regional en el paciente crítico**

En nuestro estudio se ha evidenciado una importante elevación de los mediadores endoteliales del flujo sanguíneo regional en los pacientes críticos con respecto al grupo control. Estos resultados coinciden con los comunicados por otros autores tanto en lo que se refiere a NO <sup>299-301, 303, 305</sup> como a ET <sup>125, 318</sup>.

El mecanismo que pudiera explicar esta elevación de NO y de ET en los pacientes críticos sin sepsis puede estar relacionado por la alta incidencia de SRIS en este tipo de enfermos.

### **5.8.3.2. Mediadores del flujo sanguíneo regional en la SG**

Ochoa et al <sup>299</sup> hallaron en 39 pacientes con SG niveles mucho más altos de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> que en el grupo de pacientes sin sepsis. Este hallazgo ha sido confirmado posteriormente por otros autores <sup>301, 306, 308, 376</sup>. Tschakowsky et al <sup>125</sup>, en un estudio realizado en 23 pacientes con SG encontraron niveles de ET mucho más elevados que los pacientes utilizados como controles. Estos resultados también han sido constatados por otros autores <sup>313, 319-320</sup>. Coincidiendo con todos ellos, en nuestro estudio también se ha evidenciado una elevación muy significativa de los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y de ET en los pacientes con SG con respecto al grupo control y a los voluntarios sanos.

### **5.8.3.3. Mediadores del flujo sanguíneo regional en el SDMO**

Groeneveld et al <sup>302</sup> encontraron en 23 pacientes con SG que los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> se correlacionaban con la escala MODS. Aunque Piechota et al <sup>320</sup> describieron en una serie de pacientes con SG una correlación de los niveles de ET y la escala SOFA, las concentraciones de ET en el SDMO no han sido estudiadas de forma específica. En nuestro estudio se ha podido constatar niveles más altos de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y de ET en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico respecto al subgrupo de pacientes con disfunción multiorgánica. Además, también se ha evidenciado correlación entre ambos mediadores y el SOFA, tanto el inicial como el máximo, y con el número inicial y máximo de órganos con SOFA 3-4. Ello sugiere que NO y ET están íntimamente relacionados con la disfunción orgánica de la SG.

#### **5.8.3.4. Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción cardiovascular y en el SS**

Coincidiendo con otros autores <sup>299, 300-301, 303, 305-306, 308</sup>, en nuestro estudio, los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> fueron más altos en los pacientes con SS, aunque estos resultados se limitaron únicamente a los pacientes con SG y a los pacientes del subgrupo con fallo multiorgánico. Además, en estos grupos de pacientes también se ha evidenciado una correlación directa con la disfunción cardiovascular, tanto inicial como máxima.

En relación a ET, también se han encontrado niveles más altos en los pacientes con SS, aunque únicamente en los pacientes con SG. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios <sup>125, 313-316, 318</sup>. Sin embargo, no se ha podido evidenciar correlación con la disfunción cardiovascular.

#### **5.8.3.5. Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción renal**

Diversos estudios han relacionado a los mediadores endoteliales que regulan el flujo sanguíneo regional con la disfunción renal aguda <sup>125, 299, 301-302, 306, 313-314</sup>.

Ochoa et al <sup>299</sup> encontraron correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y la disfunción renal. Al igual que Gómez-Jiménez et al <sup>301</sup> y Groenveld et al <sup>302</sup>, hallaron que eran los pacientes con disfunción renal los que presentaban las concentraciones más altas de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>. En consonancia con estas observaciones, en nuestro estudio también se ha podido evidenciar la

existencia de correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y la disfunción renal inicial y máxima.

Voerman et al <sup>314</sup> describieron que en pacientes con SS, la elevación de los niveles de ET podría predecir el deterioro del clearance de creatinina. Tschaikowsky et al <sup>125</sup> hallaron una correlación negativa entre ET y clearance de creatinina. Witzberg et al <sup>313</sup> encontraron las concentraciones más altas de ET en los pacientes con SG y anuria secundaria a insuficiencia renal aguda. Nuestros resultados son coincidentes con las conclusiones de estos estudios y se ha podido evidenciar correlación entre ET y la disfunción renal, tanto la inicial como la máxima.

Todo ello sugiere que tanto el NO como la ET están implicados, posiblemente a través de la modulación del tono vascular local, en el desarrollo de la insuficiencia renal aguda secundaria a SG.

#### **5.8.3.6. Mediadores del flujo sanguíneo regional en la disfunción respiratoria y en el SDRA**

A pesar de que el NO se ha establecido como un tratamiento de rescate de la insuficiencia respiratoria aguda grave, existen pocos datos acerca de los niveles de NO endógenos en la insuficiencia respiratoria y los que hay son algo contradictorios. Ware et <sup>377</sup> al en un estudio realizado en pacientes con SDRA por SG no hallaron diferencias significativas en las concentraciones de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> en los pacientes con SDRA vs los que no presentaron SDRA. Por el contrario, Kobayashi et al <sup>378</sup> en pacientes con SDRA por sepsis encontraron niveles de NO en el líquido de lavado broncoalveolar más altos que en los enfermos sin SDRA, y Lai et <sup>379</sup> al en un modelo canino de SDRA por ácido



oléico detectaron una elevación de las concentraciones séricas de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>. Ambos sugieren que el NO estaría implicado en la fisiopatología de la LPA. Por el contrario, Brett et al <sup>380</sup> en pacientes con SDRA y ventilación mecánica, describieron que los niveles de NO exhalado eran más bajos en los pacientes con SDRA que en los enfermos ventilados por otras causas que fueron considerados como grupo control. En nuestro estudio, si bien no se han hallado diferencias en los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> en función de la existencia o no de SDRA, si que se ha evidenciado una correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y la disfunción respiratoria máxima.

La información acerca de la participación de ET en la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria también es escasa. Nakano et al <sup>381</sup> describieron en una serie de 23 pacientes con SDRA de origen diverso que los niveles de ET en el líquido de lavado broncoalveolar solamente eran detectables en los pacientes con SDRA. Li et al <sup>382</sup> y Druml et al <sup>383</sup> hallaron en 13 y 14 pacientes con SDRA, respectivamente, niveles plasmáticos más altos de ET que en el grupo control. A diferencia de ellos, en nuestro estudio no se han podido confirmar diferencias en las concentraciones plasmáticas de ET en función de la existencia de SDRA ni tampoco evidenciar la existencia de correlación entre ET y disfunción respiratoria. Esta discrepancia puede ser explicada al tamaño de la población de estudio (mucho más amplia en el nuestro) y a que todos nuestros pacientes presentaron disfunción respiratoria atribuible únicamente a SG y no a otras causas como el resto de los estudios.

#### **5.8.3.7. Mediadores del flujo sanguíneo regional y gravedad**

Hasta el mejor de nuestro conocimiento, la relación que pueda existir entre NO y la gravedad no está descrita, de forma directa, en la literatura. En

nuestro estudio, se ha encontrado correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y la escala APACHE II.

Al igual que Voerman et al <sup>314</sup>, pero a diferencia de Schuetz et al <sup>318</sup>, también se ha hallado correlación entre ET y la escala APACHE II aunque solo en el grupo de pacientes con SG y en el subgrupo con fallo multiorgánico. Esta discrepancia puede ser debida a que el estudio de Schuetz se realiza sobre una población de 95 pacientes críticos, de los cuales solo 48 pacientes presentan sepsis y únicamente 15 SS.

#### **5.8.3.8. Mediadores del flujo sanguíneo regional y mortalidad**

Existe discrepancia acerca de la relación del NO y la mortalidad. Mientras que Mackenzie et al <sup>305</sup> si que hallaron diferencias en los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> entre supervivientes y éxitus a los 28 días, Ochoa et al <sup>299</sup> y Morgan et al <sup>376</sup> no encontraron diferencias (mortalidad valorada a los 28 días por Morgan et al y no especificada por Ochoa et al). Nuestros resultados coinciden con estos últimos en relación a la mortalidad a los 28 días, pero si que se han hallado niveles más altos en los pacientes con mortalidad precoz o intermedia.

En relación a ET, también existe discrepancia en la literatura. Brauner et al <sup>317</sup> encontraron niveles más altos de ET en los pacientes con SS no supervivientes. Schuetz et al <sup>384</sup> describieron en 2011 que en pacientes con neumonía comunitaria, concentraciones iniciales altas de ET se asociaron a una OR de 10.5 (95%CI, 2.9-38.6) de mortalidad aunque en 2008, también en neumonía comunitaria reportaron que ET se asociaba a una mayor mortalidad aunque con una AUC baja (0.64) <sup>385</sup>. El mismo grupo en 2007, en un estudio realizado sobre pacientes críticos, no hallaron diferencias en función de la

mortalidad <sup>318</sup>. En nuestro estudio no se ha podido evidenciar relación alguna entre ET y la mortalidad.

#### **5.8.3.9. Mediadores del flujo sanguíneo regional y citocinas**

La interrelación entre el NO y las citocinas ha sido estudiada por Groenveld et al <sup>386</sup> en 23 pacientes con SG encontrando correlación entre nitratos (como metabolito estable de NO) y TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 (IL-1  $\beta$  no fue incluida en el estudio). Nuestros resultados coinciden con los de este estudio, aunque la correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y las citocinas solo se han podido evidenciar en el grupo de pacientes con SG y en el subgrupo de pacientes con fallo multiorgánico. A pesar de ello, nuestros datos apoyan la existencia de una interrelación entre el NO y la respuesta inflamatoria sistémica, que se hace más evidente cuanto más intensa es ésta y más importante es la disfunción orgánica.

Tschaikovsky et al <sup>125</sup>, en 23 pacientes con SG o SS, hallaron correlación entre ET e IL-6 aunque no con TNF- $\alpha$  (IL-1  $\beta$  e IL-10 no fueron objeto de estudio). Nuestros resultados difieren con este estudio ya que se ha encontrado, aunque únicamente en el grupo de pacientes con SG, correlación entre ET y TNF- $\alpha$  y no se ha podido confirmar la correlación con IL-6. Parece que la correlación que existe entre ET y TNF- $\alpha$  no depende de la disfunción orgánica.

#### **5.8.3.10. Correlación entre los mediadores del flujo sanguíneo regional**

En nuestro estudio no se ha encontrado correlación entre los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y ET. En la literatura no hay estudios que aborden este aspecto.

## 5.9. LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones. Primera, en el presente estudio no se han incluido de forma consecutiva todos los episodios de SG que aparecieron en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Vall d'Hebron durante el periodo del estudio, por lo que podría estar sujeto a un sesgo de selección de los pacientes. Aunque ello podría limitar el análisis estricto de los datos epidemiológicos, el número de pacientes incluidos en el estudio permite una aproximación a la epidemiología de la SG. Además, un estudio realizado por nuestro grupo sobre 369 episodios de SG ocurridos durante tres años consecutivos avalan las observaciones descritas en el presente estudio <sup>356</sup>. Por otra parte, este posible sesgo no influencia la validez de los resultados en relación al análisis del comportamiento de los mediadores endoteliales en la SG.

Segunda, la muestra de sangre para la determinación de los mediadores fue extraída en las primeras 12 horas de evolución de la SG, y no se ha seguido la dinámica de los mismos a lo largo del tiempo. No se puede descartar que el análisis de la cinética de los mediadores durante el resto de la evolución de la SG pudiera modificar algunos de los resultados del presente estudio.

Tercera, la existencia de disfunción respiratoria en nuestros pacientes ha sido prácticamente constante por lo que la interpretación de las observaciones que se describen entre ella y los mediadores endoteliales se tiene que hacer con cierta cautela. Por otra parte, en nuestro estudio la lesión pulmonar aguda fue definida siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso entre la American Thoracic Society y la European Society of Intensive Care Medicine publicada en 1994 <sup>321</sup>. Sin embargo, recientemente se ha propuesto una nueva definición de SDRA; la

definición Berlin <sup>387</sup>. A pesar de ello, es muy poco probable que la aplicación de la nueva definición modifique los resultados del presente estudio.

Cuarta, ningún paciente del subgrupo de disfunción multiorgánica falleció en los primeros tres días motivo por el que la descripción de la relación entre los mediadores y la mortalidad precoz se ha limitado a los pacientes con SG y a los del subgrupo con fallo multiorgánico.

Quinta, se ha descrito que los individuos con grupo sanguíneo 0 presentan valores de FVW significativamente más bajos que sujetos de otros grupos sanguíneos <sup>388-389</sup>. En nuestro estudio no se ha evaluado el grupo sanguíneo de los pacientes y por lo tanto, se desconoce que influencia puede tener el grupo sanguíneo en los resultados relativos al FVW. Sin embargo, en ninguno de los estudios en los que se ha analizado el FVW en la SG y SDMO, se aportan los resultados en función del grupo sanguíneo. Por otra parte, el FVW es un reactante de fase aguda y en consecuencia sus niveles elevados podrían ser considerados como secundarios a ello y no el estímulo endotelial. No se puede descartar que este fenómeno pueda influenciar los resultados obtenidos.

Por último, no se han recogido datos acerca de la adecuación del tratamiento antibiótico ni del cumplimiento de los paquetes de medidas terapéuticas recomendadas en el tratamiento de la SG. Por ello, se desconoce si el análisis de estos factores puede influenciar los resultados de este estudio.

# CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio confirman la hipótesis inicial de esta tesis doctoral de que en los pacientes con SG y SDMO existe una asociación entre el grado de lesión endotelial y la intensidad y grado de la disfunción orgánica, los patrones de presentación clínica de la SG y la mortalidad de la misma.

Los principales hallazgos de este estudio han sido:

1. En la SG se produce una lesión endotelial que es posible reconocer en las fases más precoces de la sepsis y que es más importante cuanto más intensa es la disfunción orgánica. Ello confirma que el endotelio es un órgano clave involucrado en la fisiopatología de la SG.
2. Respecto a los mediadores coagulativos:
  - a. En las fases iniciales de la SG existe un importante incremento, inducido por la respuesta proinflamatoria, de los niveles de FT y FVW que favorecen la aparición de un estado procoagulante.
  - b. De forma paralela, los sistemas inhibidores de la coagulación dependientes de TFPI y TMD se muestran incompetentes en la inhibición de la activación de la coagulación.
  - c. Este estado procoagulante se relaciona de forma directa con la disfunción orgánica y es más importante en los pacientes con fallo multiorgánico.
  - d. Nuestros resultados confirman que la disfunción orgánica está íntimamente relacionada con la activación de la coagulación por la



via extrínsea a través del FT. Por otra parte, la importante elevación del FVW que hemos hallado sugiere que en la disfunción orgánica posiblemente también pueda estar implicado un mecanismo FVW-dependiente, quizás a través de la activación plaquetar.

3. Respecto a los mediadores fibrinolíticos:

- a. En la SG hemos hallado una importante elevación, inducida por la respuesta proinflamatoria sistémica, de los niveles de t-PA y de PAI-1. Ello implica por una parte la activación de la fibrinólisis mediada por t-PA, y por otra parte, un bloqueo fibrinolítico mediado por el PAI-1. Nuestros resultados sugieren que la activación de la fibrinólisis es insuficiente para contrarrestar el bloqueo fibrinolítico.
- b. Esta alteración de la fibrinólisis se relaciona de forma directa con la disfunción orgánica, siendo más importante cuanto mayor es la disfunción orgánica.
- c. Nuestros resultados confirman la implicación de la fibrinólisis en la disfunción orgánica y sugieren que la fisiopatología de esta no solamente puede ser interpretada como una producción desmesurada de PAI-1 (y por tanto a un bloqueo fibrinolítico) sino que también podría ser interpretada como un fracaso del sistema contraregulador (t-PA).

4. Respecto a los mediadores del flujo sanguíneo regional:
  - a. En la SG hemos evidenciado, inducida por la respuesta inflamatoria sistémica, una importante activación de la vía de la L-Arginina:óxido nítrico y de la ET, que aparece de forma precoz.
  - b. Los niveles de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub> y de ET se han relacionado de forma directa con la disfunción orgánica siendo más altos cuanto más importante es la disfunción orgánica.
  - c. Nuestros resultados sugieren que la modulación del tono vascular podría ser uno de los mecanismos implicados en el SDMO.
5. Las correlaciones observadas entre los mediadores endoteliales sugieren que la lesión endotelial es un proceso complejo y multifactorial.
6. En este estudio hemos podido constatar que en los pacientes con SG existen dos grupos de pacientes con SDMO con un comportamiento endotelial, clínico y evolutivo diferente. La metodología empleada en esta tesis doctoral ha resultado de utilidad para identificar ambos grupos.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vicent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis?. *Crit Care Med* 2011; 39: 1050-1055.
2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
3. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
4. Manthous CA, Hall JB, Samsel RW. Endotoxin in human disease. Part 1: biochemistry, assay and possible role in diverse disease states. *Chest* 1993; 104: 1572-1581.
5. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
6. Levi M, Van der Poll T. Endothelial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1839-1842.
7. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408-16.
8. Opal SM, Dellinger P, Vincent JL, Masur H, Angus DK. The Next Generation of Sepsis Clinical Trial Designs: What Is Next After the Demise of Recombinant Human Activated Protein C? *Crit Care Med* 2014; 42: 1714-1721.
9. Center for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 31-34.
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New Eng J Med* 2003; 348: 1546-54.
12. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr B. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41: 1167-1174.
13. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and North Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: R42.
14. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko T, Kolho E, Rintala E. Incidence, treatment and outcome of severe ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 435-443.
15. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H et al. Epidemiology sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-618.
16. Torradabella P, Salgado A. Sepsis grave y shock séptico: encrucijada de la inflamación y la coagulación. *Med Clin* 2001; 116: 782-788.
17. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algorta A, Bustos A, García G, Diaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-9.
18. Yebenes JC, Ruiz JC, Ferrer R, Artigas A, Lorenzo C, Rodríguez A, Nuvalis X, Martín-Loeches I, Bordeje L, Bosch A, Cleries M. Trends in incidence and hospital outcomes among patients with severe sepsis in Catalonia during de 2008-2012 period. *Intensive Care Med* 2014; 40: S152.

19. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.
20. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
21. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, Reinhart K, Antonelli M, Pickkers P, Njimi H, Jimenez E, Sakr Y; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 380-6.
22. Sakr Y, Lobo SM, Moreno R, Gerlach H, Ranieri M, Michalopoulos A, Vincent JL, SOAP investigators. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to outcome. *Crit Care* 2012; 16: R222.
23. Members of The American College of Chest Physician /Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
24. Levy MM, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G for the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
25. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, Lilly GM. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med* 2012; 40: 1700-1706
26. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis?. *Intensive Care Med* 2015; 41: 909-11.
27. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-374.
28. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New Engl J Med* 2015; 372: 1629-38.
29. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
30. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* (2006) 32:421-427.
31. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Remple L, Jebson P, Wenzel RP. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcome in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-309.
32. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26: S64-S74.
33. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud C, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noiro A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Quantin C, Abrahamowicz M, Quenot JP, for the EPIdemiology of Septic Shock (EPISS) Study Group. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2013; 41:2600-2609.
34. Dreier J, Almog Y, Sprung CL, Codish S, Klein M, Einav S, Bar-Lavie Y, Singer PP, Nimrod A, Sachs J, Talmor D, Friguer M, Greenberg Dam Olsfanger D, Hersch M, Novack V, for the SEPSIS-ISR Group. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. *Crit Care Med* 2012;40:855-60.

35. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D, CU-Rea Study Group. Incidence and impact on organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005; 127: 942-951.
36. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemeshow S, Chiche JD, Artigas A, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43: 3-12.
37. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 919-24.
38. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, Divatia J, Du B, Evans L, Ferrer R, Girardis M, Koulenti D, Machado F, Simpson SQ, Tan CC, Wittebole X, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41: 1620-8.
39. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-29.
40. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A; Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1204-13.
41. Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 155-156.
42. Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, Chandrasekar PH, Carlson RW. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 1420-1425.
43. Valles J, León C, Alvarez-Lerma F, for the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). Nosocomial bacteriemia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-95.
44. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med* 2015; 43:65-77.
45. Liebovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Samra Z, Drucker M. Bacteriemia and fungemia of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 436-443.
46. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J and the French Bacteriemia-Sepsis Study Group. Bacteriemia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-24.
47. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055-64.
48. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 1992; 268: 3452-3455.
49. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgi M, Net A, Prats G. Nosocomial bacteriemia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-98.
50. Reyes WJ, Brimiouille S, Vincent JL. Septic shock without documented infection: an uncommon entity with a high mortality. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1267-1270.

51. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L, Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1683-91.
52. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, Chiche JD, Cariou A, Mira JP, Pène F. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015; 5: 58.
53. Ranzani OT, Zampieri FG, Besen BA, Azevedo LC, Park M. One-year survival and resource use after critical illness: impact of organ failure and residual organ dysfunction in a cohort study in Brazil. *Crit Care* 2015; 19: 269.
54. Ferreira AM, Sakr Y. Organ dysfunction: General approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 543-51.
55. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
56. Janssens U, Graf G, Graf J, Radke PW, Königs PW, Koch K, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath P. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1037-1045.
57. Bernard GR. Quantification of organ dysfunction: seeking standardization. *Crit Care Med* 1998; 26: 1767-1768.
58. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S on behalf of the working group on sepsis-related problems of the ESICM. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 686-696.
59. Bernard GR, Doig G, Hudson L et al. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A323.
60. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
61. Le Gall Jr, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D, for the ICU scoring group. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996; 276: 802-810.
62. Elias KM, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Derivation and validation of the acute organ failure score to predict outcome in critically ill patients: a cohort study. *Crit Care Med* 2015; 43: 856-64.
63. Wu KK. Células endoteliales en la hemostasia, trombosis e inflamación. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1992; 10: 9-19.
64. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29(S): S36-S41.
65. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl):S21-7.
66. Vallet B. Bench-to-bedside review: Endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction?. *Crit Care* 2003; 7: 130-138
67. Ait-Oufella H1, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1286-98.
68. Levi M, van der Poll T. Endothelial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1839-1842.
69. Hollenberg SM, Cunnion RE. Endothelial and vascular smooth muscle function in sepsis. *J Crit Care* 1994; 9: 262-280.

70. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26:2005–2009.
71. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Medit J Hemat Infect Dis* 2010; 2(3).
72. Xue M, Sun Z, Shao M, Yin J, Deng Z, Zhang J, Xing L, Yang X, Chen B, Dong Z, Han Y, Sun S, Wang Y, Yao C, Chu X, Tong C, Song Z. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med* 2015; 13: 172.
73. Levi M, van der Poll T. Coagulation in Patients with Severe Sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 9–15.
74. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6 (S1): S7-S13.
75. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005; 128: 2864-75.
76. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29(S): S48-S52.
77. Liaw PCY. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: S214 – S218.
78. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: S293–S297.
79. Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis VA, Castellino FJ. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood* 2010; 115:1121-30.
80. Mohan Rao LV, Esmon CT, Pendurthi UR. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor. *Blood* 2014; 124: 1553-62.
81. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2015;3:1
82. Esmon CT, Gu JM, Xu J, Qu D, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. *Haematologica* 1999; 84: 363-368.
83. Sturn DH, Kaneider NC, Feistritzer C, Djanani A, Fukudome K, Wiedermann CJ. Expression and function of the endothelial protein C receptor in human neutrophils. *Blood* 2003; 102:1499–1505.
84. Levi M, van del Poll. Thrombomodulin in sepsis. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 294-8.
85. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, and Griffin J. Mechanism of protein C - dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1986; 68: 1218-1223.
86. Colucci M, Triggiani R, Cavallo LG, Semeraro N. Thrombin infusion in endotoxin-treated rabbits reduces the plasma levels of plasminogen activator inhibitor: evidence for a protein-C-mediated mechanism. *Blood* 1989; 74:1976-82.
87. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9.
88. Mian AI, Aranke M, Bryan NS. Nitric Oxide and its Metabolites in the Critical Phase of Illness: Rapid Biomarkers in the Making. *The Open Biochemistry Journal* 2013; 7; 24-32.
89. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence* 2014; 5: 66–72.
90. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990; 62: 3.
91. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: From molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997; 18: 231-240.
92. Reidy MA, Bowyer DE. Scanning electron microscopy: Morphology of aortic endothelium following injury by endotoxin and during subsequent repair. *Atherosclerosis* 1997; 26: 319-328.



93. Young JS, Headrick JP, Berne RM. Endothelial-dependent and -independent responses in the thoracic aorta during endotoxic shock. *Circ Shock* 1991; 35: 25-30.
94. Lee M, Schuessler G, Chien S. Time dependent effects of endotoxin on the ultrastructure of the aortic endothelium. *Artery* 1988; 15: 71-89.
95. Muller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 77-85.
96. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: S36-S41.
97. Bone RC. Why new definitions of sepsis and organ failure are needed?. *Am J Med* 1993; 95: 348-350.
98. Sibbald WJ, Doig G, Inman KJ. Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Med* 1995; 21: 299-301.
99. Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, Slotman GJ, Metz GA, Thomas FO. The methylprednisolone severe sepsis study group. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. *Crit Care Med* 1992; 20: 1395-1401.
100. Varela M, Churrua J, Gonzalez A, Martin A, Ode J, Galdos P. Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:290-8.
101. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR; European Sepsis Study Group. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 461-8.
102. Ferrer R, Artigas A. Physiologic parameters as biomarkers: what can we learn from physiologic variables and variation? *Crit Care Clin* 2011; 27:229-40.
103. Giuliano KK. Physiological monitoring for critically ill patients: testing a predictive model for the early detection of sepsis. *Am J Crit Care* 2007;16:122-30
104. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-929.
105. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003; 31:670-5.
106. Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF, et al. Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Crit Care Med* 2008; 36: 421-6.
107. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 2003; 18: 156-63.
108. Chen WL, Kuo CD. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 392-7.
109. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, et al. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One* 2009; 4: e6642.
110. Peres BD, Melot C, Lopes FF, et al. Infection Probability Score (IPS): a method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31(11):2579-84.
111. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 198-206.
112. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 396-376.
113. Dreiherr J, Almog Y, Sprung CL, Codish S, Klein M, Einav S, Bar-Lavie Y, Singer PP, Nimrod A, Sachs J, Talmor D, Friger M, Greenberg D, Olsfanger D, Hersch M, Novack V; SEPSIS-ISR Group. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 855-60.
114. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, Townsend S, Schorr CA, Levy MM, Dellinger RP. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med* 2014; 42: 1969-76.
115. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.

116. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1795-815.
117. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Eng J Med* 2013; 369: 1726-34.
118. Porembka DT. Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horizons* 1993; 1: 449-451.
119. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014; 29:500-11.
120. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1004-13.
121. Pathan N1, Franklin JL, Eleftherohorinou H, Wright VJ, Hemingway CA, Waddell SJ, Griffiths M, Dennis JL, Relman DA, Harding SE, Levin M. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Crit Care Med* 2011; 39:1692-711.
122. Rishu AH, Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Al-Qahtani S, Al-Ghamdi G, Arabi YM. Even mild hyperlactatemia is associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 11: R197.
123. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med* 2015; 43:567-73.
124. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, Kaisers U, Rüdell H, Schädler D, Scheer C, Schreiber T, Schürholz T, Simon P, Sommerer A, Schwarzkopf D, Weyland A, Wöbker G, Reinhart K, Bloos F; Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics Study Group. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 439. e1-6.
125. Tschaikowsky K, Sägnér S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000; 28: 1854-60
126. Sadik NA, Mohamed WA, Ahmed MI. The association of receptor of advanced glycosylated end products and inflammatory mediators contributes to endothelial dysfunction in a prospective study of acute kidney injury patients with sepsis. *Mol Cell Biochem* 2012; 359: 73-81.
127. Guan Z, VanBeusecum JP, Inscho EW. Endothelin and the renal microcirculation. *Semin Nephrol* 2015; 35:145-55.
128. Spapen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. *Anat Rec* 2008; 291: 714-20.
129. Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29 (S): S69-S74.
130. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. *J Crit Care* 1995; 10: 183-197.
131. Revely JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL. Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med* 1996; 24: 1345-1351.
132. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for the hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Critical Care Med* 1999; 27: 639-660.
133. Saia RS, Bertozzi G, Mestriner FL, Antunes-Rodrigues J, Queiróz Cunha F, Cárnio EC. Cardiovascular and inflammatory response to cholecystokinin during endotoxemic shock. *Shock* 2013; 39: 104-13.
134. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014; 20: 214-23.
135. Pranskunas A, Pilvinis V, Dambrauskas Z, Rasimaviciute R, Planciuniene R, Dobožinskas P, Veikutis V, Vaitkaitis D, Boerma EC. Early course of microcirculatory perfusion in eye and digestive tract during hypodynamic sepsis. *Crit Care* 2012; 16:R83.
136. Baigorri F, Lorente JA. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva* 2005; 29: 178-84.

137. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva* 2011; 35:499-508.
138. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
139. Widmann CN, Heneka M. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 630-36.
140. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, de la Grandmaison GL, Aboab J, Gray F, Menon D, Annane D. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33:798-806.
141. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37(S): S331–S336.
142. Polito A, Eischwald F, Maho AL, Polito A, Azabou E, Annane D, Chrétien F, Stevens RD, Carlier R, Sharshar T. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care* 2013; 17:R204.
143. Luitse MJA, van Asch CJJ, Klijn CJM. Deep coma and diffuse white matter abnormalities caused by sepsis-associated encephalopathy. *Lancet* 2013; 381: 2222.
144. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 2009; 37(S): S324-S367.
145. Comim CM, Vilela MC, Constantino LS, Petronilho F, Vuolo F, Lacerda-Queiroz N, Rodrigues DH, da Rocha JL, Teixeira AL, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Traffic of leukocytes and cytokine up-regulation in the central nervous system in sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 711-8.
146. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, David M, Werner C, Engelhard K. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2012; 16:R181.
147. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24: 1408-1416.
148. Khan J, Harrison TB, Rich MM, et al: Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67:1421–1425.
149. Tennila A, Salmi T, Pettila V, et al: Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26:1360–1363.
150. Katz JN, Kolappa KP, Becker RC. Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness. *Chest* 2011; 139:658-68.
151. McCabe WA, Jackson GC. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 845-855.
152. Gatell JM, Trilla A, LaTorre X, Almela M, Mensa J, Moreno AS, Miro JM, Martínez JA, Jiménez de Anta NT, Soriano E, García San Miguel J. Nosocomial bacteriemia in a large Spanish teaching hospital: análisis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210.
153. Uzun O, Akalin E, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteriemia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-873.
154. Lagu T, Lindenauer PK, Rothberg MB, Nathanson BH, Pekow PS, Steingrub JS, Higgins TL. Development and validation of a model that uses enhanced administrative data to predict mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:2425–2430.
155. Grozdanovski K, Milenkovic Z, Demiri I, Spasovska K. Prediction of outcome from community-acquired severe sepsis and septic shock in tertiary-care university hospital in a developing country. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 182324.
157. I. Azkárate, G. Choperena, E. Salas, R. Sebastián, G. Lara, I. Elósegui, L. Barrutia, I. Eguibar, R. Salaberria. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med Intensiva* 2015 Mar 6 . doi: 10.1016/j.medin.2015.01.006. [Epub ahead of print].

158. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. A prospective, observational severe sepsis/septic shock registry in a tertiary hospital in the province of Guipuzcoa (Spain). *Med Intensiva* 2012; 36:250-6.
159. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237-48.
160. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:596.
161. Micek ST, Heard KM, Gowan M, Kollef MH. Identifying critically ill patients at risk for inappropriate antibiotic therapy: a pilot study of a point-of-care decision support alert. *Crit Care Med* 2014; 42:1832-8.
162. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1072-83.
163. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1329-35.
164. Mickiewicz B, Tam P, Jenne CN, Leger C, Wong J, Winston BW, Doig C, Kubes P, Vogel HJ; Alberta Sepsis Network. Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit. *Crit Care* 2015; 19:11.
165. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-778.
166. Danner RL, Eiln RJ, Hosseini JM, esley RA, Reilly JM, Parillo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 169-75.
167. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 376-393.
168. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognosis value and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
169. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-23.
170. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, García-Avelló A, Renes E, Jorge P. Alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis en la sepsis experimental. *Med Intensiva* 1992; 16: 387-391.
171. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, García-Avelló A. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-42.
172. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 1991; 65: 126-129.
173. Taylor FB, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Viganò-D'Angelo S, Blick FE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *E. coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-925.
174. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijmel R, Sturk A, Prins MH, van Deventer SJH, ten Cate JW. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predicts a high mortality. *Thromb Haemost* 1995; 73: 15-20.
175. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao B, Fernández JA, Griffin JH, Hartman DL. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28: 2209-2216.

176. Fisher CJ, Yan B. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000; 28(S): S49-S56.
177. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of Protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-922.
178. Shorr AF, Nelson DR, Wyncoll DL, Reinhart K, Brunkhorst F, Vail GM, Janes J. Protein C: a potential biomarker in severe sepsis and a possible tool for monitoring treatment with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2008; 12:R45.
179. Macias L, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32 (S):S223-S228.
180. Wiedermann CJ. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care* 2006; 10:209.
181. Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30: 1705-11.
182. Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28(S): S25-S30.
183. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
184. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, François B, Guy JS, Brückmann M, Rea-Neto A, Rossaint R, Perrotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
185. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33:2266-77.
186. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, Wyncoll D, Janes J, Booth FV, Wang D, Sundin DP, Macias WL; Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 483-90.
187. Holder AL, Huang DT. A dream deferred: the rise and fall of recombinant activated protein C. *Crit Care* 2013; 17(2):309.
188. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R; Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research Group of Investigators. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140: 1223-31.
189. Banta JE, Joshi KP, Beeson L, Nguyen HB. Patient and hospital characteristics associated with inpatient severe sepsis mortality in California, 2005-2010. *Crit Care Med* 2012; 40:2960-6.
190. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40: 754-61.
191. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013; 17: R81.
192. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population based analysis (2006-2011). *BMC Infectious Diseases* 2014; 14: 717.
193. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244-50.

194. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:625-31.
195. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemeshow S, Chiche JD, Artigas A, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3-12.
196. van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF; Netherlands Patient Safety Agency Sepsis Expert Group. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014; 42: 1890-8.
197. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega Á. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva*. 2015 Apr 2. doi: 10.1016/j.medin.2014.12.006. [Epub ahead of print]
198. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, Mackenzie SJ; Scottish Critical Care Trials Group; Scottish Intensive Care Society Audit Group. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17:R70.
199. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN for the Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 1997; 277: 1058-1063.
200. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276 –1283.
201. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med* 2014; 42: 2211-8.
202. Nessler N1, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallédant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881-8.
203. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1040-1047.
204. Morrissey JH. Tissue factor modulation of factor VIIa activity: use in measuring trace levels of factor VIIa in plasma. *Thromb Haemost* 1995; 74: 185-188.
205. Smithies MN, Waever CB. Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15 (S1):S11–S20.
206. Collins PW, Noble KE, Reittie JR, Hoffbrand AV, Pasi KJ, Yong KL. Induction of tissue factor expression in human monocyte/endothelium cocultures. *Br J Hematol* 1995; 91: 963-970.
207. Pawlinski R, Mackman N: Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res* 2010, 125 (S1):S70–S73.
208. Franco RF, de Jonge E, Dekkers PEP, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJH, van Deursen P, van Kerkhoff L, van Gemen B, ten Cate H, van der Poll, Reitsma PH. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expresión during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 96: 554-559.
209. Lopes-Bezerra LM, Filler SG. Endothelial cells, tissue factor and infectious diseases. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:987–991.
210. Shi D, Song Z, Yin J, Xue M, Yao C, Sun Z, Shao M, Deng Z, Zhang Y, Tao Z, Sun S, Zhang J, Xing L, Dong Z, Wang Y, Tong C. Genetic variation in the tissue factor gene is associated with clinical outcome in severe sepsis patients. *Crit Care* 2014; 17: 631.
211. Ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 713-717.
212. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, Tabe Y, Nagaoka I. Is the neutrophil a 'prima donna' in the procoagulant process during sepsis?. *Crit Care* 2014; 18: 230.

213. Velasco F, López-Pedrerá C, Dobado-Berrios PM, Torres A. Activación de la vía extrínseca en la coagulación intravascular diseminada: fisiopatología y control terapéutico. *Haematologica* 2000; 85: 268-271.
214. Nemerson Y. Tissue factor: then and now. *Thromb Haemost* 1995; 74: 180-184.
215. Cunningham MA, Romas P, Hutchinson P, Holdsworth SR, Tipping PG. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood* 1999; 94: 3413.
216. Camerer E, Rottingen JA, Gjernes E et al. Coagulation factors VIIa and Xa induce cell signaling leading to up-regulation of the egr-1 gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 32,225.
217. Randolph GJ, Luther T, Albrecht S, Magdolen V, Muller WA. Role of tissue factor in adhesion of mononuclear phagocytes to and trafficking through endothelium in vitro. *Blood* 1998; 92: 4167.
218. Taylor Jr FB, Cahng A, Ruf W, Morrissey JH, Hinshaw L, Catlett R, Blick K, Edgington TS. Lethal E.coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 1991; 33: 127-34.
219. Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, van der Poll T, Buller HR, Hack CE, ten Cate JW. Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation in chimpanzees with monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* 1995; 73: 223-30.
220. Shimura M, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, Mori Y, Shiku H. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1997; 55: 169-74.
221. Lijima K, Fukuda C, Nakamura K. Measurements of tissue factor-like activity in plasma of patients with DIC. *Thromb Res* 1991; 61: 29-38.
222. Takahashi H, Satoh N, Wada K, Takakuwa E, Seki Y, Shibata A. Tissue factor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1994; 46: 333-337.
223. Asakura H, Kamikubo Y, Goto A, Shiratori Y, Yamazaki M, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Aoshima K, Nakamura S, Matsuda T. Role of tissue factor in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1995; 80: 217-224.
224. Wada H, Mori Y, Shimura M, Hiyoyama K, Ioka M, Nakasaki T, Nishikawa M, Nakano M, Kumeda K, Kaneko T, Nakamura S, Shiku H. Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *Am J Hematol* 1998; 58: 189-194.
225. Xue M, Sun Z, Shao M, Yin J, Deng Z, Zhang J, Xing L, Yang X, Chen B, Dong Z, Han Y, Sun S, Wang Y, Yao C, Chu X, Tong C, Song Z. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med* 2015; 13: 172.
226. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1111-1115.
227. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Systemic activation of tissue-factor dependent coagulation pathway in evolving acute respiratory distress syndrome in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 1999; 47:719-23.
228. Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. Imbalances between the levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ARDS patients. *Thromb Res* 2003; 109:119-24.
229. Liang Y, Li X, Zhang X, Li Z, Wang L, Sun Y, Liu Z, Ma X. Elevated levels of plasma TNF- $\alpha$  are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with sepsis through activating the NF- $\kappa$ B and p38 mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Shock* 2014; 41: 275-81.
230. Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: S126-129.
231. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, López Rodríguez A, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S, Spapen H, Stone J, Scibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettilä V, Sprung CL, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwingelstein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey A for the OPTIMIST Trial Study Group.

- Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 238-247.
232. Esmon CT. Are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response for endotoxin? *Blood* 2000; 95: 1113-1116.
233. de Jonge E, Dekkers PEP, Creasey C, Hack H, Paulson SK, Karim A, Kesecioglu J, Levi M, van Deventer SJH, van der Poll T. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood* 2000; 65: 1124-1129.
234. Creasey AA, Chang ACK, Feigen L, Wun TC, Taylor FB Jr, Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin Invest* 1993; 91: 2850-60.
235. Bregengard C, Nordfang O, Wildgoose P, Svendsen O, Hedner U, Diness V. The effect of two-domain tissue factor pathway inhibitor on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 699-706.
236. Carr C, Bild GS, Chang ACK, Peer GT, Palmier MO, Frazier RB, Gustafson ME, Wun TC, Creasey AA, Hinshaw LB, Taylor FB Jr, Gallupi GR. Recombinant *E. coli*-derived tissue factor pathway inhibitor reduces coagulopathic and lethal effects in the baboon gram-negative model of septic shock. *Circ Shock* 1995; 44: 126-37.
237. Elsayed YA, Nakagawa K, Kamikubo Y, Enjoji K, Kato H, Sueishi K. Effects of recombinant human tissue factor pathway inhibitor on thrombus formation and its in vivo distribution in a rat DIC model. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 574-583.
238. Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997; 78: 471-77.
239. Warr TA, Rao LVM, Rapaport SI. Human plasma extrinsic pathway inhibitor activity: plasma levels in disseminated intravascular coagulation and hepatocellular disease. *Blood* 1989; 74: 994-998.
240. Sabharwal AK, Bajaj SP, Ameri A, Tricomi SM, Hyers TM, Dahms TE, Taylor FB, Bajaj MS. Tissue factor pathway inhibitor and von Willebrand factor antigen levels in adult respiratory distress syndrome and in a primate model of sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 758-767.
241. Bajaj MS, Tricomi SM. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1259-1266.
242. Van de Wouwer M, Conway EM. Novel functions of thrombomodulin in inflammation. *Crit Care Med* 2004; 32 (S):S254 –S261.
243. Lin FY, Tsai YT, Lee CY, Lin CY, Lin YW, Li CY, Shih CM, Huang CY, Chang NC, Tsai JC, Chen TL, Tsai CS. TNF- $\alpha$ -decreased thrombomodulin expression in monocytes is inhibited by propofol through regulation of tristetraprolin and human antigen R activities. *Shock* 2011, 36:279–288.
244. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, Johno M, Okabe H, Takatsuki K. Effect of human urinary thrombomodulin on endotoxin-induced intravascular coagulation and pulmonary injury in rats. *Am J Hematol* 1997; 54: 118-123.
245. Takahashi Y, Hosaka Y, Imada K, Adachi T, Niina H, Watanabe M, Mochizuki H. Human urinary soluble thrombomodulin (MR-33) improves disseminated intravascular coagulation without affecting bleeding times in rats: comparison with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1997; 77: 789-95.
246. Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011; 15: R123.
247. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, Hirayama A, Aoki Y, Aoki N. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* 2011; 35: 349-54.



248. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 644-52.
249. Yoshimura J, Yamakawa K, Ogura H, Umemura Y, Takahashi H, Morikawa M, Inoue Y, Fujimi S, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T. Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Crit Care* 2015; 19: 78.
250. Ito T, Nagahara A, Osada T, Kato J, Ueyama H, Saito H, Taniki N, Kanazawa R, Shimizu R, Sai J, Shiina S, Watanabe S. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation in the gastroenterology field. *Biomed Rep* 2015; 3:457-460.
251. Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Matsuda T. Plasma levels of soluble thrombomodulin increase in cases of disseminated intravascular coagulation with organ failure. *Am J Hematol* 1991; 38: 281-287.
252. Amano K, Tateyama M, Inaba H, Fukutake K, Fujimaki M. Fluctuations in plasma levels of thrombomodulin in patients with DIC. *Thromb Haemost* 1992; 68: 404-406.
253. Wada H, Ohiwa M, Kaneko T, Tamaki S, Tanigawa M, Shirakawa S, Koyama M, Hayashi T, Suzuki K. Plasma thrombomodulin as a marker of vascular disorders in thrombotic thrombocytopenic purpura and disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1992; 39: 20-24.
254. Boldt J, Wollbrück T, Sonneborn S, Welters A, Hempelmann G. Thrombomodulin in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 645-650.
255. Boldt J, Müller M, Heyn S, Welters A, Hempelmann G. Influence of long-term continuous intravenous administration of pentoxifyline on endothelial-related coagulation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 940-946.
256. MacGregor IR, Perrie AM, Donnelly SC, Haslet C. Modulation of human endothelial thrombomodulin by neutrophils and their release products. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 47-52.
257. Gando S, Kemeue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Res* 1995; 80: 519-526.
258. García-Fernández N, Montes R, Purroy A, Rocha E. Hemostatic disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and associated acute renal failure (ARF). *Thromb Res* 2000; 100: 19-25.
259. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res* 1999; 94: 95-101.
260. Iba T, Yagi Y, Kidokoro A, Fukunaga M, Fukunaga T. Increased plasma levels of soluble thrombomodulin in patients with sepsis and organ failure. *Surg Today* 1995; 25: 585-590.
261. Lin SM, Wang YM, Lin HC, Lee KY, Huang CD, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36: 683-9.
262. Mihajlovic DM, Lendak DF, Draskovic BG, Mikic AS, Mitic GP, Cebovic TN, Brkic SV. Thrombomodulin is a strong predictor of multiorgan dysfunction syndrome in patients with sepsis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 469-74.
263. Faust SN, Levin M, Harrison O, Goldin RD, Lockhart MS, Kandaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *New Eng J Med* 2001; 345: 408-416.
264. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski k. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis?. *Biomarkers* 2011; 16: S11–S21.
265. Lowenstein CJ1, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15:302-8.
266. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585–94.

267. Kremer Hovinga JA, Zeerleder S, Kessler P, Romani de Wit T, van Mourik JA, Hack CE, ten Cate H, Reitsma PH, Willemin WA, Lämmle B. ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2284-90.
268. Ribes JA, Francis CW, Wagner DD. Fibrin induces release of von Willebrand factor from endothelial cells. *J Clin Invest* 1987; 79: 117-123.
269. Schorer AE, Moldow CF, Rick E. Interleukin 1 or endotoxin increase the release of von Willebrand factor from human endothelial cells. *Br J Hematol* 1987; 67: 193-197.
270. Chignard M, Balloy V, Renesto P. Leucocyte elastase-mediated release of von Willebrand factor from cultured endothelial cells. *Eur Resp J* 1993; 6: 791-796.
271. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
272. Kayal S, Jais JP, Aguiní N, Chaudiere J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 776-784.
273. McGill SN, Ahmed NA, Christou NV. Increased plasma von Willebrand factor in the systemic inflammatory response syndrome is derived from generalized endothelial cell activation. *Crit Care Med* 1998; 26: 296-300.
274. Moss M, Ackerson L, Gillespie MK, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. von Willebrand factor antigen levels are not predictive for the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 15-20.
275. Hyseni A, Kemperman H, de Lange DW, Kesecioglu J, de Groot PG, Roest M. Active von Willebrand factor predicts 28-day mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Blood* 2014; 123:2153-6.
276. Rubin DB, Wiener-Kronish JP, Murray JF, Green DR, Turner J, Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Matthay MA. Elevated von Willebrand Factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J Clin Invest* 1990; 86: 474-480.
277. Peigne V, Azoulay E, Coquet I, Mariotte E, Darmon M, Legendre P, Adoui N, Marfaing-Koka A, Wolf M, Schlemmer B, Veyradier A. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care* 2013; 17:R273.
278. Rein-Smith CM, Church FC. Emerging pathophysiological roles for fibrinolysis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21(5):438-44.
279. Paloma MJ, Páramo JA, Rocha E. Effect of tissue plasminogen activator vs urokinase on PAI generation, fibrin deposits and mortality. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1578-1582.
280. Zenz W, Muntean W, Zobel G, Grubbauer HM, Gallistl S. Treatment of fulminant meningococemia with recombinant tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 1995; 74: 802-803.
281. Zenz W, Bodo Z, Zobel G, Franzens K, Fanconi S, Rettenbacher A. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1998; 26: 969-971.
282. Muñoz MC, Montes R, Hermida J, Orbe J, Páramo JA, Rocha E. Effect of the administration of recombinant hirudin and/or tissue-plasminogen activator (t-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematol* 1999; 105: 117-122.
283. Martinez MA, Pena JM, Fernandez A, Jimenez M, Juarez S, Madero R, Vazquez JJ: Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Crit Care Med* 1999, 27:1303-1308.
284. Salgado A, Bóveda J, L, Monasterio J, Segura R, M, Mourelle M, Gómez-Jiménez J, Peracaula R, Inflammatory Mediators and Their Influence on Haemostasis. *Haemostasis* 1994; 24: 132-138.
285. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1853-1859.

286. Bergmann S, Hammerschmidt S. Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *Thromb Haemost* 2007; 98: 512–520.
287. Pralong G, Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoel J, Bachmann F, Kruithof EKO. Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989; 61: 459-462.
288. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries-Hospers HG, van Ingen J, vd Meer J, Hazenberg BPC, Mulder PO, Weits J. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992; 20: 185-192.
289. Kruithof EKO, Calandra T, Pralong G, Heumann D, Gérardin J, Baumgartner JD, Bachmann F, Glauser MP. Evolution of plasminogen activator inhibitor type 1 in patients with septic shock. Correlation with cytokines concentrations. *Fibrinolysis* 1993; 7: 117-121.
290. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Sugiyama K, Sawada T, Kato H. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. *Shock* 2005; 23:25-9.
291. Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2006; 84: 398-405.
292. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2014; 18:R13.
293. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
294. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
295. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9.
296. Mian AI, Aranke M, Bryan NS. Nitric oxide and its metabolites in the critical phase of illness: rapid biomarkers in the making. *Open Biochem J* 2013;7:24-32.
297. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Eng J Med* 1993; 329: 2002-12.
298. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:156-67.
299. Martín MC, Ruiz-Rodríguez JC. Mediadores inflamatorios en la sepsis. En: Torradabella de Reynoso P, ed. *Aspectos actuales del shock séptico*. Barcelona: Medijet, SL, 2001; 19-30.
300. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, Peitzman AB. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991; 214: 621-626.
301. Evans T, Carpenter A, Kinderman H, Cohen J. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993; 41: 77-81.
302. Gómez-Jiménez JG, Salgado A, Mourelle M, Martín MC, Segura RM, Peracaula R, Moncada S. L-arginine:nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 253-258.
303. Groeneveld PHP, Kwappenberg KMV, Langermans JAM, Nibbering PH, Curtis L. Nitric oxide (NO) production correlates with renal insufficiency and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1197-1202.
304. Werra I, Jaccard C, Corradin S, Chioldo R, Yersin B, Garlati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser M, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations. Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-613.

305. Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1259-1267.
306. MacKenzie IM, Garrard CS, Young JD. Indices of nitric oxide synthesis and outcome in critically ill patients. *Anaesthesia* 2001; 56: 326-30.
307. Villalpando S, Gopal J, Balasubramanyam A, Bandi VP, Guntupalli K, Jahoor F. In vivo arginine production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 197-203.
308. Santos SS, Brunialti MK, Rigato O, Machado FR, Silva E, Salomao R. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes. *Shock* 2012; 38: 18-23.
309. Pereira FH, Batalhão ME, Cárnio EC. Correlation between body temperature, blood pressure and plasmatic nitric oxide in septic patients. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014; 22:123-8.
310. Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 57-67.
311. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tmobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
312. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63: 41-52.
313. Pittet JF, Morel DR, Hensen A, Gunning K, Lacroix JS, Suter PM, Lundberg JM. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991; 213: 261-264.
314. Weitzberg E, Lundberg JM, Rudehill A. Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. *Circ Shock* 1991; 33: 222-7.
315. Voerman HJ, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med* 1992; 20: 1097-1011.
316. Mitaka C, Hirata Y, Makita K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K. Endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in septic shock. *Am Heart J* 1993; 126: 466-468.
317. Hirata Y, Mitaka C, Emori T, Amaha K, Marumo F. Plasma endothelins in sepsis syndrome. *JAMA* 1993; 270: 2182.
318. Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ : early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 305-313.
319. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Müller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium* 2007; 14:345-51.
320. Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RV, Becker L, Martinelli N, Clausell N, Rohde LE, Biolo A. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care* 2012; 27:319.e9-15.
321. Piechota M, Banach M, Irzmanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, Pawlicki L. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med* 2007; 22:232-9.
322. Bernard Gr, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232.
323. Rusell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, Hudson L, Schein R, Summer W, Wright P, Walley KR. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000; 28: 3405-3411.
324. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL for the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

- (PROWESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 894-903.
325. Ranby M, Nguyen G, Scarabin PY, Samama M. Immunoreactivity of tissue plasminogen activator and of its inhibitor complexes. *Thromb Haemostas* 1989; 61: 409.
326. Green LC, Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and <sup>15</sup>N nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126:131-138.
327. Baue AE. Multiple, progressive or sequential systems failure. A syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975; 110: 779-781.
328. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Bajwa EK, Chen F, Thompson BT, Christiani DC. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med* 2010; 36: 963-970.
329. León AL, Hoyos NA, Barrera LI, De laRosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, Londoño D, Rodríguez FA, Molina FJ, Ortiz G, Jaimes FA. Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals. *BMC Inf Dis* 2013; 13:345.
331. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
332. Ani C, Farshidpanah S, Stewart AM, Nguyen B. Variations in Organism-Specific Severe Sepsis Mortality in the United States: 1999–2008. *Crit Care Med* 2015; 43: 65-77.
333. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A, Episs Study group. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 17: R65.
334. Pua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, Chew MY, Yip HS, Tan A, Khalizah HJ, Caspistrano R, Lee KH, Mukhopadhyay A. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R202.
335. Martín C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 272-277.
336. Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med* 1995; 21: S250-S257.
337. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21: S258-S263.
338. Damas P, Canivet JL, De Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-412.
339. Vincent JL, De Backer D. Pathophysiology of septic shock. *Advances in sepsis* 2001; 1: 87-92.
340. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
341. Bozza FA, Bozza PT, Castro HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(SI): 217-221.
342. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, Shinozaki K, Hirasawa H. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010; 14:R27
343. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC, for the GenIMS Investigators. Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655-1663.
344. Phua J, Koay ESC, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock* 2008; 29:328-33.
345. Doughty La, Kaplan SS, Carcillo JA. Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1137-1143.

346. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, Johnson III G, Bernard GR for the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 834-840.
347. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Alhava E. Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991; 19: 1146-51.
348. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 167-172.
349. Esen F, Telci L, Akpir K, Kesecioglu J, Denkel T, Pembeci K. Oxygen uptake/supply dependency in human sepsis: does it increase the risk of multisystem organ failure?. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1992; 317: 855-61.
350. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1820-1826.
351. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25: 1813-1819.
352. Iba T, Kidokoro A, Yagi Y. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:321-9.
353. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 2005-2009.
354. Gando S, Kameue T, Morimoto Y, Matsuda N, Hayakawa M, Kemmotsu O. Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1729-1734.
355. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-3777.
356. De Jonge E, Levi M, Van der Poll T. Coagulation abnormalities in sepsis: Relation with inflammatory responses. *Curr Op Crit Care* 2000; 6: 317-322.
357. Basu RK, Standage SW, Cvijanovich NZ, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, Anas N, Meyer K, Checchia PA, Lin R, Shanley TP, Bigham MT, Wheeler DS, Devarajan P, Goldstein SL, Wong HR. Identification of candidate serum biomarkers for severe septic shock-associated kidney injury via microarray. *Crit Care* 2011; 15: R273.
358. Martín Delgado, MC (1998). Estudio de los mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la sepsis en los enfermos críticos. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina.
359. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 262-266.
360. Green J, Doughty L, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo JA. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Haemost* 2002; 87: 218-223.
361. Maroney SA, Hansena KG, Masta AE. Cellular expression and biological activities of alternatively spliced forms of tissue factor pathway inhibitor. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 403-9.
362. Okugawa Y, Wada H, Noda T, Sakakura M, Nakasaki T, Watanabe R, Deguchi H, Gabazza EC, Mori Y, Nishikawa M, Deguchi K, Nobori T, Shiku H. Increased plasma levels of tissue factor pathway inhibitor-activated factor X complex in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 2000; 65: 210-214.
363. Gando S, Nakanishi Y, Kameue T, Nanzaki S. Soluble thrombomodulin increases in patients with disseminated intravascular coagulation and in those with multiple organ dysfunction syndrome after trauma: role of neutrophil elastase. *J Trauma* 1995; 39: 660-664.
364. Krafte-Jacobs B, Brill R. Increased circulating thrombomodulin in children with septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 933-938.
365. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124: 26S-32S.

366. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–2575.
367. Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Kangelaris K, Hansen H, Pawlikowska L, Ware LB, Alkhouli MF, Abbott J, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2015; 41470-8.
368. Nakae H, Endo S, Inada K, Yamada Y, Takakuwa T, Yoshida M. Plasma levels of endothelin-1 and thrombomodulin in burn patients. *Burns* 1996; 22: 594-597.
369. Hyseni A, Kemperman H, de Lange DW, Kesecioglu J, de Groot PG, Roest M. Active von Willebrand factor predicts 28-day mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Blood* 2014; 123:2153-6.
370. Wada H, Minamikawa K, Wakita Y, Nakase T, Kaneko T, Ohiwa M, Tamaki S, Deguchi K, Shirakawa S, Hayashi T, Suzuki K. Increased vascular endothelial cell markers in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1993; 44: 85-8.
371. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo PE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activator after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989; 320: 1165-1172.
372. Sapru A, Curley MA, Brady S, Matthay MA, Flori H. Elevated PAI-1 is associated with poor clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2010; 36:157-63.
373. Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285:L20-L28.
374. Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, Thompson BT, Januzzi JL, Eisner MD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35:1821-8.
375. Jalkanen V, Yang R, Linko R, Huhtala H, Okkonen M, Varpula T, Pettilä V, Tenhunen J; FINNALI Study Group. SuPAR and PAI-1 in critically ill, mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:489-96.
376. Leithäuser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. Possible indication of the degree of endothelial cell activation?. *Intensive Care Med* 1996; 22: 631-636.
377. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29:1164-8.
378. Morgan MA, Frasier LM, Stewart JC, Mack CM, Gough MS, Graves BT, Apostolakos MJ, Doolin KP, Darling DC, Frampton MW, Pietropaoli AP. Artery-to-vein differences in nitric oxide metabolites are diminished in sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:1069-77.
379. Ware LB, Magarik JA, Wickersham N, Cunningham G, Rice TW, Christman BW, Wheeler AP, Bernard GR, Summar ML. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17:R10.
380. Kobayashi A, Hashimoto S, Kooguchi K, Kitamura Y, Onodera H, Urata Y, Ashihara T. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis. *Chest* 1998; 113:1632-9.
381. Lai TS, Cai SX, Guo ZH. Serum and lung endothelin-1 increased in a canine model of ventilator-induced lung injury. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1021-7.
382. Brett SJ, Evans TW. Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 993-7.

383. Nakano Y, Tasaka S, Saito F, Yamada W, Shiraishi Y, Ogawa Y, Koh H, Hasegawa N, Fujishima S, Hashimoto S, Ishizaka A. Endothelin-1 level in epithelial lining fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Respirology* 2007; 12:740-3.
384. Li Q, Qian G, Chen Z. A preliminary study on the markers of pulmonary vascular endothelial cells in patients with ARDS. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1999; 22:533-5.
385. Druml W, Steltzer H, Waldhäusl W, Lenz K, Hammerle A, Vierhapper H, Gasic S, Wagner OF. Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1169-73.
386. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37:970-80.
387. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, Bingisser R, Tamm M, Christ-Crain M. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2008, 8:22
388. Groeneveld PH, Kwappenberg KM, Langermans JA, Nibbering PH, Curtis L. Relation between pro- and anti-inflammatory cytokines and the production of nitric oxide (NO) in severe sepsis. *Cytokine* 1997; 9: 138-42.
389. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
390. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69:1691-5.
391. O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med* 2001; 11: 343-51.



# ANEXOS

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1 : APACHE II <sup>2</sup>

#### APS

APS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
TAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
PaO <sub>2</sub> (si FiO <sub>2</sub> < 0.5)				>70	61-70			55-60	<55
PaO <sub>2</sub> (si FiO <sub>2</sub> > 0.5)	>500	350-499	200-349		<200				
pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Na+	>180	160-179	165-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K+	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (I. renal aguda=valor x2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0-1.4		<0.6		
Hematocrito	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Temperatura: °C; TAM: tensión arterial media (mmHg); FC: frecuencia cardiaca (latidos/min); FR: frecuencia respiratoria (respiraciones/min); PaO<sub>2</sub>: mmHg; Na: sodio (meq/L); K: potasio (meq/L); creatinina: mg/dL; Hematocrito: %; Leucocitos: cel x 10<sup>9</sup>/L.

**SALUD PREVIA**

Se considera "Salud previa Deficiente":

- Hígado: signos de cirrosis
- Cardiovascular: enfermedad grado clase IV
- Respiratorio: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con signos de cor pulmonale
- Inmunodeprimido

Sano..... 0 puntos

Salud previa deficiente:

- proceso agudo (quirúrgico o no) ..... 5 puntos
- intervención programada. .... 2 puntos

**GLASGOW COMA SCORE**

Apertura ocular:

- Espontánea .....4 puntos
- Estímulos orales.....3 puntos
- Estímulos dolorosos.....2 puntos
- No respuesta.....1 punto

Respuesta verbal

- Orientada.....5 puntos
- Desorientada.....4 puntos
- Palabras inapropiadas.....3 puntos
- Sonidos incomprensibles...2 puntos
- No respuesta.....1 punto

Respuesta motora:

- A órdenes verbales.....6 puntos
- Al dolor:
  - . Localiza al dolor.....5 puntos
  - . Retira en flexión.....4 puntos

- . Flexión anormal.....3 puntos
- . Extensión.....2 puntos
- . No respuesta.....1 punto

Puntuación Glasgow Coma Score: 15 – puntuación obtenida

**EDAD**

- < 44 años..... 0 puntos
- 45-54 años..... 2 puntos
- 55-64 años..... 3 puntos
- 65-74 años.....5 puntos
- >75 años.....6 puntos

**APACHE II = APS + SALUD PREVIA + GLASGOW + EDAD**

**ANEXO 2: SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) <sup>3</sup>**

ÓRGANO	1	2	3	4
Cardiovascular	TAM < 70 mm Hg	DPM <5 µg/K/min o DBT	DPM >5 µg/K/min o NA <0.1 µg/K/min	DPM >15 µg/K/min o NA >0.1 µg/K/min
Respiratorio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 400 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mmHg con VM	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 mmHg con VM
Neurológico	GCS 13-14	GCS 10-12	GCS 6-9	GCS < 6
Hepático	BT 1.2-1.9	BT 2.0-5.9	BT 6.0-11.9	BT > 12
Renal	Creat 1.2-1.9	Creat 2.0-3.4	Creat 3.5-4.9 o diuresis <500ml/d	Crea t > 5 o diuresis < 200 ml/d
Hematológico	Plaq < 150	Plaq < 100	Plaq < 50	Plaq < 20

TAM: Tensión arterial media, DPM: Dopamina, DBT: Dobutamina, NA: Noradrenalina, VM: Ventilación mecánica, GCS: Escala de Glasgow Coma Score, BT: Bilirrubina total (mg/dL), Creat: Creatinina (mg/dL), Plaq: plaquetas (cel x 10<sup>3</sup>/mL)