

## SHOCK SÉPTICO Y ESTRÉS OXIDATIVO.

Rodrigo Carrasco Loza\*, Rodrigo Castillo Peñaloza\*, Patricio Huerta Bustamante\* Ramón Rodrigo Salinas\*\*

\*Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

\*\*Profesor Asociado, Instituto de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### RESUMEN

La sepsis y el shock séptico son las causas más comunes de mortalidad en UCI. Definimos el shock como un estado en el que se altera el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos, produciéndose hipoxia tisular, lo que dificulta la actividad metabólica celular y la función orgánica. Entre los mediadores inflamatorios involucrados en el desarrollo del shock séptico, las citoquinas tales como el TNF- $\alpha$ , IL-1 y IL-6, juegan un rol central en su patogénesis. Últimamente también se ha involucrado, en la fisiopatología de los principales tipos de shock algunos biomarcadores de estrés oxidativo. Desde enzimas antioxidantes en primera instancia, hasta potencial antioxidante y lipoperoxidación tisular y plasmática. En este sentido es importante señalar que si bien tanto el SRIS, la sepsis, el shock séptico, el SDMO, y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), comparten eventos fisiopatológicos comunes en lo que respecta a un desbalance en favor de prooxidantes, existirían variantes en cuanto a la magnitud y tipo de especies reactivas de oxígeno (EROS) producidas. Es por esto, que cobra gran relevancia para el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, los

estudios que explican como el estrés oxidativo modularía la expresión génica en la sepsis. Así dada la importancia del estrés oxidativo en la fisiopatología del SRIS, el SDMO, la sepsis y el shock séptico, es que cobra gran importancia el desarrollo de posibles terapias antioxidantes que puedan así evitar en etapas precoces, el desarrollo de estos procesos.

### Introducción

El shock es un estado en el que se altera el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos, produciéndose hipoxia tisular, lo que dificulta la actividad metabólica celular y la función orgánica<sup>(1)</sup>. Los estados de shock se caracterizan por presentar generalmente hipotensión, que se define como una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una presión arterial media inferior a 60 mmHg, pudiendo haber excepciones a esta regla al presentarse estados de shock en eclampsia o crisis hipertensivas (Tabla 1). Esta disminución del riego puede además precipitar un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Sin embargo vale la pena señalar, que enfermedades que se acompañan de SRIS, a su vez pueden causar estados de shock<sup>(2)</sup>.

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

**TABLA 1**  
**Criterios de las definiciones de consenso 1992-2000**

## Sepsis

Respuesta sistémica a la infección asociada a (dos o más):

Temperatura ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Taquicardia ( $> 90$  por minuto)

Taquipnea ( $> 20$  por minuto)

Recuento leucocitario ( $> 12.000$  o  $< 4.000$  o fórmula con  $> 10\%$  cayados)

## Shock séptico

Hipotensión inducida por la sepsis o necesidad de inotropos o vasodilatadores para mantener la presión arterial, a pesar de una reposición de volumen adecuada, acompañado de alteraciones de la perfusión tisular como acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental

## Referencias: (45) - (46)

El desarrollo de la investigación en temas relacionados con el SRIS, la sepsis y el Shock Séptico, hizo necesario conocer de una terminología unificada para designar los procesos relacionados con la sepsis, y poder establecer así, criterios diagnósticos. Fue así como se estableció que el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), es el síndrome que caracteriza a los estados que se acompañan de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucopenia o leucocitosis, pudiendo tener eso sí, variadas causas tales como quemaduras, traumatismos, pancreatitis, etc. Cuando esta SRIS es provocada por una infección, se denomina sepsis. La sepsis grave en tanto, conlleva la hipoperfusión y alteración del funcionamiento de un órgano, mientras que el shock séptico es una sepsis grave en la que el órgano que falla es el cardiovascular. Si hay dos o más fallos orgánicos se trataría de un Síndrome de disfunción Multiorgánica (SDMO)<sup>(3,4)</sup>.

Dentro de los principales tipos de shock, el shock hipovolémico<sup>(5)</sup> y el shock séptico se encuentran fuertemente ligados en su fisiopatología con el estrés oxidativo. Es así como posteriormente profundizaremos en lo que respecta al Shock Séptico y la relación de su fisiopatología con el estrés oxidativo.

## Epidemiológica del Shock Séptico

La incidencia de los denominados síndromes sépticos (sepsis, sepsis grave y shock séptico) es muy elevada en los pacientes hospitalizados, y más aún en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De esta manera la sepsis y el shock séptico son las causas más comunes de mortalidad en UCI. Estimaciones indican que unos 400.000-500.000 pacientes cada año desarrollan sepsis, tanto en EE.UU. como en Europa, y que el 50% de estos presenta shock séptico<sup>(6)</sup>. Por otro lado, datos aportados por los Centers of Disease Control and Prevention calculaban en 250.000

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

los fallecimientos anuales por sepsis en los EE.UU. <sup>(7)</sup>.

Sin embargo, pese a la existencia de esta información, en la actualidad faltan estudios de prevalencia de sepsis, y no se dispone de datos más exactos sobre su epidemiología en América y Europa <sup>(8)</sup>.

En una revisión de estudios de cohorte de los síndromes sépticos, un 33% de los pacientes hospitalizados de planta presentan un SRIS, mientras que en las UCI lo presenta más del 50% de los pacientes, y más aún si la UCI es quirúrgica, la prevalencia se hace superior a un 80%. Así, de los pacientes con este SRIS, un tercio evolucionará a sepsis, lo que explica en parte el porqué un 25% de los pacientes de UCI presenta sepsis, aunque sólo un 40% con hemocultivo positivo. A su vez, dentro del grupo de pacientes con sepsis en la UCI, más de un 50% evolucionan a sepsis grave, en tanto que esto sólo sucede en un 25% de los pacientes de planta. Así, finalmente podemos decir que la sepsis grave ocurre en el 2-3% de pacientes de planta y en un 10-15% o más de pacientes de UCI (9,10).

Si consideramos lo que sucede fuera del ámbito de la UCI, encontramos que la sepsis grave también ha aumentado su incidencia a 3 casos por 1.000 habitantes/año en los EE.UU según reportes de 1995 (8). En un extenso estudio prospectivo, la sepsis grave aparece en 2/100 ingresos hospitalarios (11), mientras que la sepsis se ha convertido en la decimotercera causa general de muerte en los EE.UU (12). Otra información importante, es el hecho de que tanto la incidencia como la mortalidad varía enormemente según la edad del paciente: desde un caso por 1.000 habitantes

a los 35 años, hasta 27 casos por 1.000 en mayores de 85 años; la mortalidad media es del 29%, oscilando desde el 12% a los 20 años hasta el 41% en mayores de 85 años. Así entonces, es razonable pensar que el envejecimiento de la población en los países desarrollados determinará un aumento significativo de casos de sepsis en la próxima década <sup>(8,10)</sup>.

En Latinoamérica es poca la información existente acerca de la epidemiología del SIRS, la sepsis, la sepsis severa y el shock séptico. Sin embargo, según un estudio realizado en Montevideo, Uruguay, la frecuencia de sepsis severa en el conjunto de pacientes ingresados en UCI ha sido señalada en un 12% <sup>(13)</sup>. Además, al comparar un estudio realizado en Hospital Italiano de Montevideo durante el período 1977-1994, y una serie Europea <sup>(14)</sup>, se pudo evidenciar una gran similitud en la frecuencia de los focos infecciosos en sepsis severa, siendo los más frecuentes el abdominal, el pulmonar y el urinario.

Por otra parte, en un estudio multicéntrico realizado en Chile en 1994, el cuadro de SIRS fue de origen infeccioso en un 77%. Además, un 42% de los pacientes con sepsis grave evolucionaron a un shock séptico, siendo la mitad de ellas bacterémicas. Se encontró también, una buena correlación entre número de órganos en disfunción y mortalidad <sup>(15)</sup>.

Es así como debemos señalar finalmente, la necesidad de un mayor número de estudios epidemiológicos acerca de estas patologías en América Latina, con el fin de poder conocer mejor su desarrollo, y poder efectuar una acción preventiva y/o terapéutica precoz en los grupos de riesgo, con el objetivo de reducir su mortalidad. (Tabla 2).

**TABLA 2**  
**Mortalidad de la sepsis y shock séptico**

Año	Autor	SIRS (%)	Sepsis (%)	Sepsis Grave (%)	Shock Séptico (%)
2000	Brun-Buisson (1)	10	20	20-40	40-60
1998	Natanson (2)			38	38
Años noventa	Friedman (3)				40
Años ochenta	Parrillo (4)			35-80	35-80
Años ochenta	Abraham (5)			20-50	40-70
Años sesenta	Friedman (3)				75
1958-1997	Friedman (3)				49,7

Referencias (47) – (48) – (49) – (50) – (51)

#### Fisiopatología del Shock Séptico.

El cuerpo humano habitualmente se encuentra generando respuestas de tipo inmune para enfrentar las injurias del medio externo. Es así como nuestro organismo esta permanentemente en un balance entre mediadores pro-inflamatorios y mediadores anti-inflamatorios.

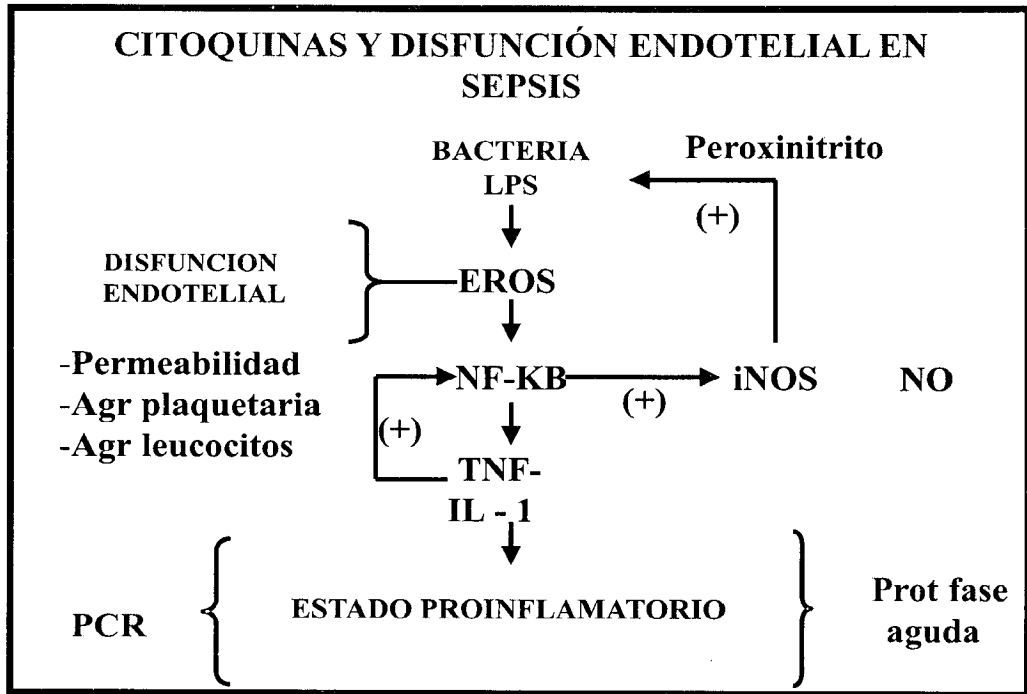
Existen algunos estados en que se produce un desbalance generalizado a favor de los mediadores pro-inflamatorios, produciéndose una respuesta inflamatoria de tipo sistémica, siendo algunas de estas situaciones la sepsis y el shock séptico<sup>(16,17)</sup>.

En el caso de la sepsis, nos referimos a esta como un conjunto de manifestaciones sistémicas causadas por la respuesta inmune del huésped a la infección, la que está destinada en un principio a favorecer su defensa, pero que bajo ciertas circunstancias, podría llegar a producir un efecto dañino sobre el organismo. Esta respuesta se caracteriza por la inflamación y la activación de la cascada de la coagulación, lo que puede progresar a una hipoperfusión generalizada y a un fallo multiorgánico<sup>(18)</sup>.

Al shock séptico lo podemos definir en tanto, como una respuesta a la infección, en la que su clínica se caracteriza por una fuerte caída de la presión arterial (hipotensión) con hiporeactividad a agentes vasoactivos (vasoplejía), lo cual puede provocar la disfunción de órganos mayores incluyendo pulmones, hígado, riñones y cerebro (SDMO), y por último ocasionar la muerte<sup>(19)</sup>, y siendo su causa más común, la invasión por bacterias gram-negativo.

Entre los mediadores inflamatorios involucrados en el desarrollo del shock séptico, las citoquinas tales como el TNF- $\alpha$ , IL-1 y IL-6, juegan un rol central en su patogénesis, correlacionándose por ejemplo, las altas concentraciones de TNF- $\alpha$  en plasma con una mayor mortalidad<sup>(20,21)</sup>. Figura 1.

Shock Séptico y Estrés Oxidativo



En los últimos años, han sido investigadas nuevas moléculas que podrían estar involucradas, tal como el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO) que han sido consideradas muy importantes en la patogénesis del shock séptico, así como también de muchas otras enfermedades (22). Así se ha determinado un aumento en los niveles de NO en pacientes con shock séptico, y se encontró también que tanto el NO como el CO juegan un importante rol en la regulación de la presión sanguínea y la vasorelajación<sup>(23)</sup>.

Desde hace algún tiempo una serie de estudios han destacado el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología del SRIS y del shock séptico, algo bastante lógico considerando que las EROS, actúan estimulando la actividad de los factores de transcripción de citoquinas pro-inflamatorias<sup>(24)</sup>.

<sup>25)</sup> En este sentido es importante señalar que si bien tanto el SRIS, la sepsis, el shock séptico, el SDMO, y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), comparten eventos fisiopatológicos comunes en lo que respecta a un desbalance en favor de prooxidantes, existirían variantes en cuanto a la magnitud y tipo de especies reactivas de oxígeno (EROS) producidas.

**Biomarcadores de Estrés Oxidativo en Sepsis**

Los primeros estudios en los que se evaluó el estrés oxidativo, estaban más bien enfocados al estudio de las complicaciones de los pacientes sépticos, y más específicamente al riesgo de estos en desarrollar un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Fue así, como se buscó antioxidantes séricos como predictores de SDRA

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

en pacientes con sepsis, encontrándose que en el diagnóstico inicial de sepsis (6-24 horas antes del desarrollo de SDRA), la concentración sérica de manganeso superóxido dismutasa, y la actividad de la catalasa sérica, fue mayor en los pacientes que subsecuentemente desarrollaron SDRA que en aquellos que no desarrollaron SDRA. Estos cambios en las enzimas antioxidantes predijeron el desarrollo de SDRA en pacientes sépticos con la misma sensibilidad, especificidad y eficiencia que una valoración simultánea de la actividad de la lactato deshidrogenasa sérica y que la concentración de factor VIII. Por otro lado la actividad de la glutatión peróxidasa sérica y de la 1Pi-elastasa no mostró diferencias significativas, entre los grupos de pacientes sépticos con y sin SDRA. De esta manera mediciones de manganeso superóxido dismutasa y catalasa, en adición a otros marcadores, podrían facilitar la identificación de pacientes en alto riesgo de SDRA, y permitir un tratamiento anticipado<sup>(26)</sup>.

Posteriormente, se llegó a generalizar tanto la importancia del estrés oxidativo, que se señaló que la efectividad de los agentes terapéuticos utilizados en todo tipo de pacientes críticos, dependería de los efectos antioxidantes o pro-oxidantes provocados<sup>(27)</sup>. Siguiendo esta tendencia fue que se inició el estudio en pacientes con shock séptico y disfunción multiorgánica, describiéndose en este grupo de pacientes una disminución en la concentración sérica de las principales vitaminas antioxidantes y un incremento de la lipoperoxidación A nivel plasmático<sup>(28)</sup>. En lo que respecta al potencial antioxidante del plasma, se estableció una comparación en pacientes con sepsis severa, entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Así, se encontró que el potencial antioxidante de ambos grupos

con sepsis grave era menor que el de los voluntarios sanos. Al comparar los grupos, los pacientes que sobrevivieron tenían un potencial antioxidante del plasma mayor que los que no sobrevivieron, y en la evolución de estos se determinó que en los sobrevivientes los valores de este potencial rápidamente llegaban a valores normales o supranormales, mientras que en los que no sobrevivieron, si bien los valores del potencial antioxidante del plasma aumentaron, nunca llegaron a valores normales<sup>(29)</sup>. Sin embargo, otros estudios describieron que aunque la capacidad antioxidante total del plasma esta disminuida en pacientes sépticos, el incremento de algunos antioxidantes (tales como la bilirrubina y el ácido úrico), provocaría un incremento de la capacidad antioxidante total en pacientes con shock séptico<sup>(30)</sup>.

Por otra parte, en modelos de shock inducido por endotoxina en ratas, se demostró que la depleción del glutatión hepático, potenciaría al estrés oxidativo y disminuiría el incremento de la síntesis de óxido nítrico inducido por lipopolisacárido (LPS)<sup>(31)</sup>.

## Correlación Bioquímica - Clínica.

Considerando que el shock séptico incluye en su fisiopatología un SRIS, es que algunos grupos de investigación han descrito lo que ocurre en este síndrome. Es así, como al estudiar a un grupo de 68 pacientes de UCI, encontraron que aquellos pacientes que presentaban un SRIS tenían mayor estrés oxidativo que aquellos que no lo presentaban. De esta forma, encontraron que el grupo de paciente con SRIS junto con tener una mayor puntuación Apache III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III) (Ver Tablas 3 y 4), tenían una mayor concentración plasmática de productos de lipoperoxidación, una mayor relación

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

nitrito/nitrato, una menor concentración plasmática de grupos sulfidrilos reducidos, y una menor capacidad antioxidante total del plasma que el grupo de pacientes sin el síndrome <sup>(32)</sup>.

**Tabla 3.- Sistema pronóstico APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III).**

(A) Variables que evalúa:	
Temperatura (rectal en grados Celsius)	
Presión arterial media ( mmHg)	
Frecuencia cardiaca	
Frecuencia respiratoria	
Fracción inspirada de oxígeno (FIO <sub>2</sub> )	
PH	
Sodio (mmol/l)	
Potasio ( mmol/l)	
Creatinina (mg/ 100ml)	
Hematocrito (%)	
Escala de coma de Glasgow	
Recuento de Glóbulos Blancos (/mm <sup>3</sup> )	

**(B) Puntaje por Edad :**

- <44 años 0
- 45-54 años 2
- 55-64 años 3
- 65-74 años 5
- >75 años 6

**(C) Puntaje por enfermedad crónica**

- No quirúrgica o emergencia post quirúrgica + 5 puntos
- Post operatorio electivo +2 puntos



Score APACHE = suma de (A)+(B)+(C)

**Tabla 4.- Probabilidades pronósticas por APACHE III.**

Puntos APACHE	Mortalidad hospitalaria %
0-5	2,3 %
6-10	4,3 %
11-15	8,6 %
16-20	16,4 %
21-25	28,6 %
26-30	56,4 %
>31	70 %

La magnitud del incremento de estrés oxidativo, podría además promover el desarrollo de un Síndrome de disfunción Multiorgánica (SDMO), en paciente con SRIS. Esto se pudo determinar midiendo las concentraciones plasmáticas de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS) ocupado como biomarcador de estrés oxidativo. Así, los niveles plasmáticos TBARS fueron mayores en aquellos pacientes con SRIS con SDMO, que aquellos pacientes con SRIS pero sin SDMO, además la duración del SRIS fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron SDMO que aquellos que no la desarrollaron <sup>(33)</sup>.

Si bien como ya hemos señalado, son numerosas las publicaciones que correlacionan al estrés oxidativo con el SRIS, la SDMO, la sepsis, y el shock séptico, son pocos estudios que explican los mecanismos intermedios involucrados en dichos procesos. Es por esto, que cobra gran relevancia para el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, los estudios que explican como el estrés oxidativo modularía la expresión génica en la sepsis. Es así como el estrés oxidativo a través de la regulación de factores de trans-

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

cripción modularía una sobreexpresión de mediadores inflamatorios, que llevarían al posterior desarrollo de la sepsis<sup>(34)</sup>

Otro aspecto relevante de señalar, estaría dado por el potencial beneficio beneficios de la utilización de biomarcadores de estrés oxidativo en las patologías sépticas. Todo esto dado, porque hasta hoy ningún marcador ha demostrado especificidad o sensibilidad suficientes para diagnosticar la sepsis, por más que la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) o la interleucina 6 (IL-6) posean cierto valor. En un estudio de pacientes con SRIS la media de PCR al ingreso fue de 136 en sepsis y de 44 mg/ml si no existía infección, y la de PCT fue de 15,9 y 0,69 ng/ml, respectivamente. El punto de corte para el diagnóstico de sepsis fue una PCR superior a 25 mg/ml, y el de la PCT superior a 1 ng/ml, mientras que para la IL-6 el punto de corte se hallaría en 1.000 pg/ml.<sup>(35)</sup> Sin embargo pese a lo descrito, debemos señalar que aún la sensibilidad y especificidad de estos marcadores es limitada, por lo que el conocimiento de los parámetros de estrés oxidativo representarían una esperanza, en la búsqueda de un marcador eficaz, que pudiera ser utilizado tanto como elemento de apoyo diagnóstico, como también como un predictor pronóstico de estado séptico.

## Terapéutica en Shock Séptico

En lo que respecta al manejo terapéutico general de los pacientes con sepsis, debemos considerar los tres enfoques de tratamiento existentes: sintomático, etiológico y fisiopatológico, siendo en este último donde el conocimiento de los mecanismos de estrés oxidativo involucrados en la sepsis, pudieran representar un potencial aporte. Así, podemos decir que el tratamiento que se ha denominado sintomático esta conformado por el soporte de funciones vitales, y constituye la base del manejo convencional. Por otra parte, el tratamiento etiológi-

co es aquel que trata de erradicar el agente infeccioso mediante el uso de antibióticos, o de eliminar el foco de sepsis utilizando el tratamiento quirúrgico o de radiología intervencionista, o drenar las colecciones purulentas. El tratamiento fisiopatológico en tanto, es el que intentaría cortar los mecanismos que involucran el desarrollo de la sepsis<sup>(36)</sup>. En un primer momento, los tratamientos fisiopatológicos se orientaban a limitar la activación de los mediadores inflamatorios, desde sus fases iniciales. Los primeros antiinflamatorios utilizados fueron los esteroides, los que dejaron de ser utilizados por un tiempo, debido a los decepcionantes resultados obtenidos<sup>(37)</sup>, sin embargo, actualmente la utilización de estos en bajas dosis serían recomendados en pacientes con shock séptico<sup>(38)</sup>. En forma posterior muchos otros antiinflamatorios fueron provados con malos resultados: anticuerpos contra la endotoxina HA-1A y E5<sup>(39)</sup>, antagonistas del óxido nítrico<sup>(40)</sup>, inhibidores de la óxido nítrico sintetasa<sup>(41)</sup>, antagonistas de los receptores de la IL-1 (IL-1ra), antibradiquininas (CP-0127), anti-PAF (BN 52021), anti-TNF, receptores solubles del TNF (P80 y P55), antiprostaglandinas (ibuprofeno)<sup>(42)</sup>. Así, la mayoría de estos tratamientos, no han sido útiles, e incluso algunos de ellos han aumentado la mortalidad, sin embargo existen algunos que aún se encuentran en fase experimental como el bloqueador del lípido A E5531, anticuerpos monoclonales CD14 y CD11b/18, interleucinas IL-10, IL-11 y G-CSF, terapia génica con genes antisentido, inhibidores de la señal de transducción, inhibidores de la proteínasasa o el bloqueo del gen NF-kappa beta<sup>(43)</sup>. Es así como dentro de este contexto, el conocimiento del rol del estrés oxidativo en la fisiopatología de la sepsis, se vislumbraría como una potencial estrategia terapéutica aún no explorada



## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

Así dada la importancia del estrés oxidativo en la fisiopatología del SRIS, el SDMO, la sepsis y el shock séptico, es que cobra gran importancia el desarrollo de posibles terapias antioxidantes que puedan así evitar en etapas precoces, el desarrollo de estos procesos. Es en este sentido que se ha investigado el posible efecto de terapias con antioxidantes endovenosos, encontrándose en estudios randomizados una mejoría en los parámetros hemodinámicos en el grupo de pacientes que recibió la terapia antioxidante<sup>(44)</sup>.

### REFERENCIAS

- 1.- Kollef, M. Cuidados Intensivos: El Shock. Capítulo 9. Te Washington Manual of Medical Therapeutics, 2001; 209-215.
- 2.- Jesé B. Hall, M.D Principles of Critical Care, second edition, 1999.
- 3.- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care 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.
- 4.- Torrabadella de Reynoso P Aspectos generales del shock séptico. En: Torrabadella de Reynoso P, editor. Aspectos actuales del shock séptico. Barcelona: Medijet Ediciones, 2001.
- 5.- Kailash Prasad, M.B.B.S. (Hons.), M.D., Ph.D. Role of Oxyradicals in the Pathophysiology of Hemorrhagic Shock. International Journal of Angiology, 2002
- 6.- Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR Te effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. Free Radic Biol Med. 1997;23(5):768-74
- 7.- Wenzel RP Anti-endotoxin monoclonal antibodies: a second look. N Engl J Med 1992;326:1151-1153.
- 8.- Linde-Zwirble WT, Angus DC, Carcillo J, Lidicker J, Clermont G, Pinsky MR et al. Age-specific incidence and outcome of sepsis in the US. Crit Care Med 1999; 27 (Supl): A33.
- 9.- Brun-Buisson C. Te epidemiology of the systemic inflammatory response. Intens Care Med 2000; 26 (Supl 1): 64-74
- 10.- Pablo Torrabadella de Reynoso, Antonio Salgado Remigio. Severe sepsis and septic shock: crossroad of inflammation and coagulation. Med Clin 2001; 116: 782 - 788.
- 11.- Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997; 278: 234-240.
- 12.- Kochanek KD, Hudson BL. Division of Vital Statistics. Advance control of final mortality statistics, 1992. Mtlhy Vital Stat Rep 1995: 43
- 13.- Correa H, Bagnulo H. Sepsis: Concepto, clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: Artucio H, Correa H, Mazza N, Recarte M. Medicina Intensiva. 2da ed. Monte video: Librería Médica Editorial, 1988; 301 -442.
- 14.- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Sep;154 (3 Pt 1):617-24.
- 15.- Alberto Dougnac, Max Andresen. En Sépsis y Falla Multiorgánica 2º Edición. Capítulos: (1) "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica": la visión mundial y el estudio multicéntrico chileno. Capítulo 3, Pág. 38-46. Santiago, 1999

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

- 16.- Rodriguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-Lopez. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*. 2001 Aug 21;15(4):232-6.
- 17.- Pinsky M., Vincent JL, Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
- 18.- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214.
- 19.- Yan Hui, Junbao Du. Changes in arterial hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) content during septic shock and endotoxin shock in rats. *Journal of Infection*. Volume 47, Issue 2, August 2003, Pages 155-160.
- 20.- Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000 Jan;181(1):176-80.
- 21.- Deitch E. Tumor necrosis factor as the proximal mediator of sepsis or this too will pass. *Crit Care Med* 1995; 23: 1457-58.
- 22.- Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can J Physiol Pharmacol* 76 (1998), pp. 1-15.
- 23.- A.T. Michael. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1411 (1999), pp. 437-455.
- 24.- Turpaev KT. Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biochemistry (Mosc)*. 2002 Mar;67(3):281-92.
- 25.- Haddad JJ. Science review: redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Crit Care*. 2003 Feb;7(1):47-54.
- 26.- van Dissel JT, van Furth R, Compier BA, Feuth HD, Frolich M. Survival in selected patients with gram-negative sepsis after adjunctive therapy with HA-1A. *Lancet*, 1993 Mar 27;341 (8848):777-80.
- 27.- Tanswell AK, Freeman BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horiz*. 1995. May; 3 (2): 330-41.
- 28.- Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 646-651.
- 29.- Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, Webster NR, Jones JG, Menon DK. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Critical Care Medicine* 1996;24: 1179-1183.
- 30.- Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, Reinhart K. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 705-709.
- 31.- Carbonell LF, Nadal JA, Llanos MC, Hernandez I, Nava E, Diaz J. Depletion of liver glutathione potentiates the oxidative stress and decreases nitric oxide synthesis in a rat endotoxin shock model. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 2002-2006.
- 32.- Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 1782-1786.
- 33.- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine* 2003; 31(4): 1048-1052.
- 34.- Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90: 221-232.
- 35.- Bensousan TA, Garet E, Delavenne J, Darnige L, Darchis JP. Procalcitonin and C reactive protein: discriminant role for the diagnosis of SIRS and sepsis at admission. *Intens Care Med* 1998; 24 (Supl): 138.

## Shock Séptico y Estrés Oxidativo

- 36.- Torradabella de Reynoso P, Giménez Pérez M. Sepsis y shock séptico. En: Rozman C, editor. Farreras-Rozman: medicina interna. Madrid: Harcourt, 2000; 2885-2892.
- 37.- Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095-1100.
- 38.- Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl): S527-33. Review
- 39.- Torradabella P, Trilla J, Salgado A, Ribas J. Suspensión cautelar del anticuerpo monoclonal antiendotoxina HA-1A. *Med Clin (Barc)* 1993; 100:518.
- 40.- Torradabella de Reynoso P, Salgado Remigio A. Oxido nítrico y sus inhibidores en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva* 1993; 17: 477-484.
- 41.- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):21-30.
- 42.- Torradabella de Reynoso P, Salgado Remigio A. El tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico. Aprendiendo de los fracasos. *Med Intensiva* 1999; 23: 164-166.
- 43.- Vincent JL. Search for effective immunomodulating strategies against sepsis. *Lancet* 1998; 351: 922-923.
- 44.- Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. Te effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radical Biol. Med*. 1997;23(5): 768-774.
- 45.- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care 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.
- 46.- Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28: 232-235.
- 47.- Brun-Buisson C. Te epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intens Care Med* 2000; 26 (Supl 1): 64-74.
- 48.- Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732.
- 49.- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086.
- 50.- Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997; 277: 1531-1538.
- 51.-Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28: 232-235.

## Correspondencia:

Univ. Rodrigo Carrasco Loza  
 Angel Guarrello, 1141 Santiago, Región Metropolitana, Chile  
 Fono: (56) (2) 5240871  
 Fax: (56) (2) 737 2783  
 E mail: rodrigocarrasco@esfera.cl