

ACTUALITĂȚI ÎN FIZIOPATOLOGIA ȘI TRATAMENTUL ȘOCULUI TOXICOSEPTIC

S. Aramă*

REZUMAT

În prima parte a articolului se definesc noțiunile de șoc toxico-septic (ST) și stare infecțioasă gravă. Apoi sunt discutate elemente de fiziopatologie a ST, stadiile și criteriile de diagnostic ale ST.

În ultima parte sunt enumerați germenii probabili în funcție de poarta de intrare, de teren și tratamentul complex al ST.

Cuvinte cheie: șoc toxicoseptic, fiziopatologie, tratament.

Șocul este un sindrom clinic și biologic complex, de mare gravitate, cu evoluție invariabil letală în absența tratamentului. Indiferent de tip, șocul se caracterizează prin tulburări severe hemodinamice și metabolice. Se produce o irigare sangvină tisulară insuficientă, urmată de hipoxie, suferință și moarte celulară.

Caracteristica fiziopatologică comună tuturor tipurilor de șoc în fazele avansate este **scăderea perfuziei tisulare sub nivelul minim necesar unui metabolism normal.**

În șocul cardiogen și hipovolemic factorul declanșator constă în afectarea sistemului circulator. În celelalte tipuri de șoc (toxico-septic, traumatic, al arșilor) se produc agresiuni celulare directe care preced anomaliile hemodinamice.

Șocul toxicoseptic (ST, sinonime: șoc septic sau infecțios) este o urgență cu risc vital care poate complica orice infecție bacteriană. El se produce prin pătrunderea în sânge a unor microorganisme (de obicei bacterii gram negative, mai rar gram pozitive, levuri) sau/și toxine bacteriene (mai ales endotoxine). Endotoxinele au efect toxic tisular prin eliberarea unor mediatori și declanșarea unor sisteme enzimatică. Aceste sisteme cuprind în principal complementul, calea intrinsecă a coagulării, fibrinoliza și kininele plasmatică. Inițial ST se caracterizează prin fenomene de hipoxie tisulară acută datorată incapacității de utilizare celulară a oxigenului, fără tulburări de hematoză. Ulterior se adaugă insuficiența hemodinamică.

Apar fenomene fiziopatologice complexe care se potențează, ducând în final la o insuficiență pluriorganică denumită MSOF (Multiple Systemic Organic Failure).

Concepția fiziopatologică modernă reunește sub termenul de „stare infecțioasă gravă” stadiile evolutive ale aceluiași proces: sepsisul (sindromul septic de mică severitate), sindromul septic sever și ST. În **tabelul I** sunt prezentate criteriile de definire ale acestor noțiuni.

În tabel mai apar noțiunile de bacteriemie și de reacție sistemică postagresivă.

ABSTRACT

Shock Toxicoseptic, Fiziopatologie and Treatment

In the first part of the article are defined the notions of toxicoseptic shock (ST) and severe septic status. Then there are discussed the main elements of pathophysiology, the stages and the diagnostic criteria of ST.

In the last part are presented the putative germs regarding subsequent pathologies and entrance site and also principles of ST treatment.

Key words: toxicoseptic shock, fiziopatologie, treatment.

Bacteriemia reprezintă prezența bacteriilor viabile în fluxul circulator. Ea se confirmă prin izolarea în hemoculturi a unui germen patogen.

Reacția sistemică postagresivă (RSPA) sau sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS) nu este specific patologiei infecțioase. RSPA traduce răspunsul general al organismului: umoral, vegetativ, metabolic și prin mediatorii inflamației în diverse agresiuni (politraumatisme, pancreatită acută, arsuri...), nefiind specifică proceselor infecțioase.

Tabelul I

Definiții

Starea patologică	Criterii de diagnostic
Bacteriemie	Hemoculturi pozitive
RSPA	Cel puțin 2 criterii: - temperatură >38°C sau <36°C - frecvența cardiacă >90/min - frecvența respiratorie >20/min sau PaCO ₂ <32mm Hg - leucocite >12.000/mm ³ sau <4.000/mm ³
Sepsis	RSPA + infecție confirmată
Sindrom septic sever	Criteriile pt. sepsis + semne de disfuncție a cel puțin un organ: - hipotensiune: TAs < 90 mm Hg (sau cu 40 mm Hg sub valoarea normală a bolnavului) fără alte cauze cardio-vasculare. - hipoxemie (PaO ₂ < 60 mmg Hg) fără explicație - acidoză lactică - oligurie (< 0,1 ml/kgc timp de cel puțin 1 h) - encefalopatie acută - coagulopatie

* Dr. Sorin Ștefan Aramă, asistent univ., Catedra de Fiziopatologie, UMF „Carol Davila”, București

Șoc toxicoseptic	Criteriile pt. sindrom septic sever + hipotensiune persistentă în condițiile echilibrării volemice adecvate, necesitând medicație inotropă sau vasoactivă.
------------------	--

Fiziopatologia șocului toxicoseptic

Evenimentul inițial este eliberarea unor substanțe cu origine bacteriană:

- fragmente de perete: peptidoglicani, acid teichoic, etc.
- exotoxine

- endotoxine produse de germeni gram negativi, responsabili de peste 2/3 din cazurile de ST. Endotoxinele sunt lipopolizaharide care au un nucleu lipidic central (lipidul A) identic pentru aproape toate bacteriile. Lipidul A reprezintă partea toxică din molecula de endotoxină. Se presupune că anticorpii antilipid A ar oferi protecție contra unei mari varietăți de bacterii gram negative.

Endotoxinele acționează asupra:

- sistemului complement;
- factorului XII al coagulării
- celulelor din sistemul monocit-macrogag (figura 1)

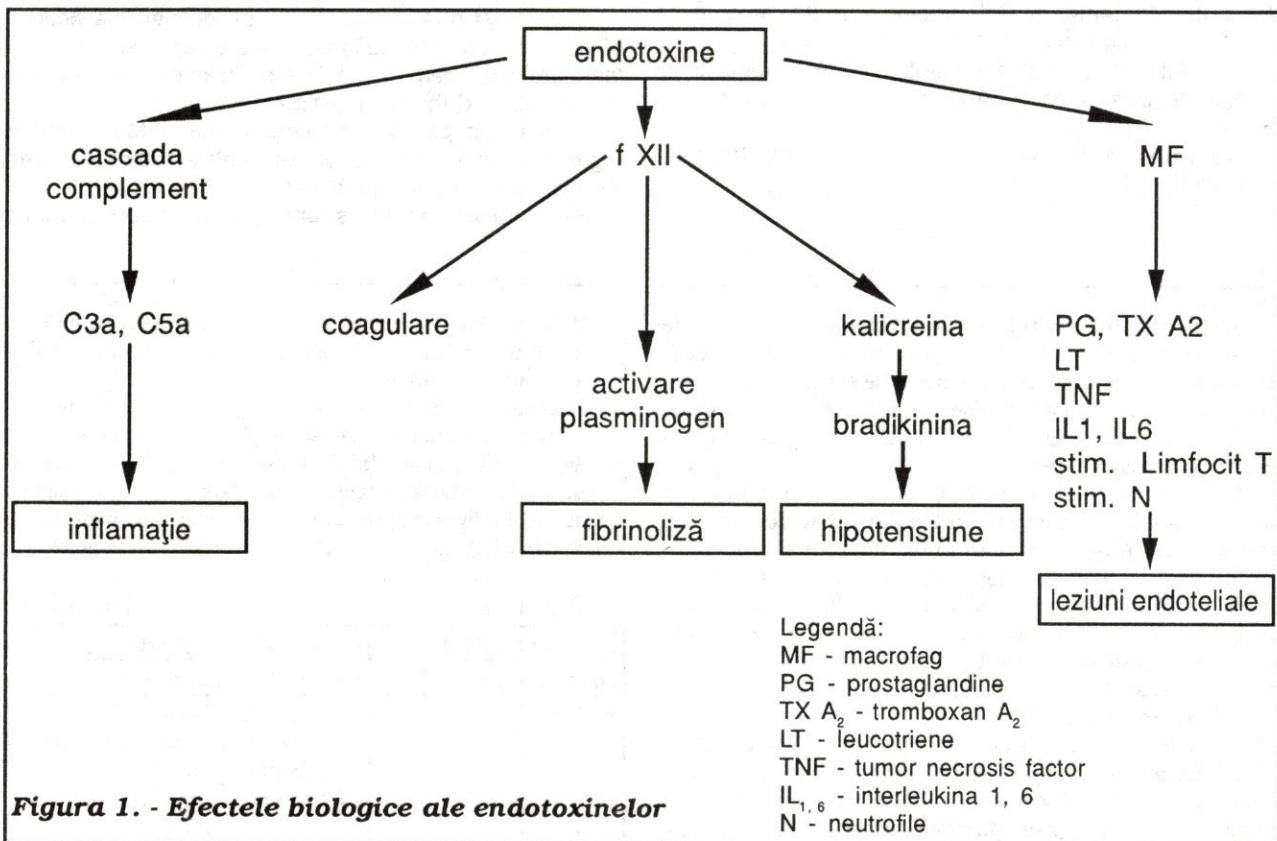


Figura 1. - Efectele biologice ale endotoxinelor

Consecințele biologice sunt multiple:

● activarea sistemului complement se realizează pe ambele căi, clasică și alternă. Se eliberează anafilotoxinele (C3a și C5a), cu efect intens proinflamator.

● activarea fXII declanșează cascada coagulării pe calea intrinsecă, cu producere de trombuși de fibrină. Prin activarea necontrolată a coagulării se consumă fII, V, VIII și apare trombocitopenie. Concomitent fXII activează și plasminogenul în plasmină. Aceste fenomene conturează sindromul de CIVD sau coagulopatia de consum, care duce la sângerări, tromboze cu fenomene de ischemie tisulară și necroze, insuficiențe de organ (plămân, rinichi, ficat, intestin). Microhemoragiile pulmonare apar în ST mai frecvent decât în alte forme de șoc și ele contribuie la instalarea detresei respiratorii acute. După plămâni, intestinul este cel mai frecvent afectat. El prezintă modificări de enterocolită acută ischemică. În cazul rinichilor se întâlnesc leziuni de necroză tubulară, microhemoragii și necroză corticală.

● f XIIa activează prekalicreina în kalicleină, care catalizează transformarea bradikininogenului în bradikina. Aceasta are efecte vasodilatatoare și de creștere a permeabilității capilare.

● sub acțiunea directă a endotoxinelor și a factorilor eliberați de MF se activează neutrofilele care eliberează enzime lizozomale și radicali liberi de oxigen. Proteazele și radicalii liberi au acțiune citotoxică pe endoteliile capilare, producând vasodilație și plasmexodie. Neutrofilele aderă între ele și la endoteli. Se consideră că activarea neutrofilelor este responsabilă de sindromul de detresă respiratorie acută a adultului din cursul ST.

● Macrofagul (MF) eliberează derivați metabolici ai acidului arahidonic: prostaglandine cu efect vasodilatator și de creștere a permeabilității capilare, tromboxanul A2 care activează trombocitele, favorizând apariția de microtrombuși în patul capilar și leucotriene, cu efect vasodilatator și bronhoconstrictor.

● MF și alte mononucleare eliberează și o serie de

citokine, cum ar fi:

- IL1 cu acțiune de pirogen endogen;
- interferonul gama, cu efecte imunomodulatoare;
- TNF (tumor necrosis factor) care ar reprezenta mediatorul cel mai important în patogenia ST. Studii din ultimii ani au arătat că administrarea la oameni și animale de TNF recombinat purificat a indus majoritatea semnelor clinice, biologice și histologice de ST. De asemenea, administrarea de anticorpi anti-TNF la animalele de experiență înainte de expunerea la endotoxine a crescut semnificativ supraviețuirea acestora. În prezent se cercetează acțiunea protectoare a anticorpilor monoclonali anti-epitopi TNF față de infecțiile severe cu endotoxemie la primat. Sunt autori care consideră drept eveniment central al ST eliberarea de TNF, deoarece acesta acționează direct pe endoteliul vascular, induce eliberarea de PG, și are efect de pirogen endogen. El acționează sinergic cu IL1 și cu interferonul gama. Identificarea TNF, care este un mediator fiziologic al apărării nespecifice, drept un element central al ST sugerează că sindromul de ST este un răspuns prea intens al mecanismelor de apărare nespecifică (termenul de „overreaction“ al autorilor anglo-saxoni), așa cum anafilaxia este un răspuns prea intens al apărării specifice față de antigene banale.

- mediatorii eliberați produc leziuni endoteliale care duc la tulburări hemodinamice și la eliberarea în continuare de mediatori. Leziunile endoteliale se pot produce preferențial în unele organe, ducând la insuficiența acestora și în final la MSOF.

În cursul ST apar rapid și fenomene de insuficiență circulatorie. Acestea se datorează:

- unei disfuncții biventriculare produsă de factori circulanți inotropi negativi. Sunt incriminați PAF (platelet activating factor) și SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis), dar cu siguranță există și alți factori încă neidentificați.

- hipovolemiei. Aceasta este reală (prin creșterea permeabilității capilare și eventual prin hemoragiile din cadrul CIVD) și relativă (prin vasodilatație și sechestrarea unei părți din volumul circulant în microcirculație).

Stadiile șocului toxicoseptic

ST evoluează în faze sau stadii care uneori se succed cu mare rapiditate. Surprinderea bolnavului într-o fază precoce, chiar înaintea instalării șocului (ex.: în stadiul de sindrom septic) sau în prima fază a ST condiționează succesul terapeutic.

Schematic ST evoluează în 3 stadii (tabelul 2):

- precoce (hiperkinetic) denumit de unii autori șoc compensat sau cald.
- avansat (hipokinetic) denumit și șoc decompensat sau rece. Tratamentul are șanse mai scăzute de reușită.
- ireversibil. În acest stadiu la modificările din șoc hipokinetic se adaugă fenomene de CIVD și necroze în organele interne. Acest stadiu corespunde cu sindromul de insuficiență organică multiplă (MSOF) și asociază hemoragii tegumentare și mucoase, detresă respiratorie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică și cardiacă.

Diagnosticul șocului toxicoseptic

Este posibil ca tabloul clinic și biologic să nu evoce inițial ST, ci un sindrom septic. Semnele și simptomele sugestive sunt:

- de obicei: febră, frison, stare de rău general.
- mai rar: hipotermie, semne de insuficiență circulatorie acută fără cauze cardio-vasculare evidente, encefalopatie, icter fără explicație.
- în general hemoleucograma arată leucocitoză cu neutrofile, uneori leucopenie.

Trebuie recoltate rapid hemoculturi:

- recomandabil în puseu febril sau frison.
- cel puțin 3 recoltări înainte de inițierea tratamentului antibiotic.

Se caută sistematic:

- poarta de intrare care de obicei este:
- cutanată, urinară, biliară, digestivă, pulmonară sau ORL în infecțiile extraspatialești
- venoasă (cateter), urinară (sondă), respiratorie sau cutanată în infecțiile nosocomiale.
- eventuale metastaze septice.

Diagnosticul de ST este dificil în faza precoce, de șoc hiperkinetic (tabelul II). Medicul trebuie alertat de simptome minore și nespecifice: senzație de rău general, prostrație, anxietate, tulburări de comportament, greață, tahipnee.

Diagnosticul este facil dar de multe ori tardiv în faza de șoc rece sau ireversibil.

Tabelul II Stadiile precoce și avansat ale ST

Simptome	Șoc cald (hiperkinetic)	Șoc rece (hipokinetic)
Frecvența cardiacă	crescută	mult crescută
TA	normală/crescută	scăzută
Tegument marmorat	nu	da
Extremități	calde	reci
Semne de insuficiență cardiacă	nu	da
Diureză	normală	<20 ml/h
PVC	scăzută	crescută

Principii de tratament ale șocului toxicoseptic

Tratamentul inițial cuprinde:

- spitalizare în unitate dotată corespunzător pentru monitorizarea continuă a funcțiilor vitale.
- tratamentul patologiei subiacente.
- prevenirea sau corectarea eventualei hipovolemii.
- tratament antibiotic empiric inițial (tabelele III, IV și V).
- gesturi la nivelul porții de intrare și al focarelor secundare (ex.: îndepărtarea unui cateter infectat, evacuarea colecțiilor supurate).

Tabelul III Germeii probabili în funcție de teren

Patologie asociată	Germeii probabili
Agranulocitoză	Enterobacterii Pseudomonas aeruginosa Stafilococi Streptococi (enterococi)
Alcoolism	Pneumococi Klebsiella pneumoniae
Alimente infectate	Salmonele
Toxicomanie	Stafilococi Pseudomonas aeruginosa Candida albicans
HIV/SIDA	Pneumococi Salmonele

Tabelul IV Germeii probabili în funcție de poarta de intrare

Infecție spitalicească

Poarta de intrare	Germeii probabili
Cateter venos	Stafilococi

Ventilație artificială	Enterobacterii Pseudomonas aeruginosa
Chirurgie digestivă	Enterobacterii Pseudomonas aeruginosa Anaerobi
Manevre urologice	Enterobacterii Pseudomonas aeruginosa Enterococi

Infecție extraspitalicească

Poarta de intrare	Germeii probabili
Piele	Streptococi Stafilococi
Tub digestiv	Enterobacterii
Căi biliare	Enterococi Anaerobi
Plămâni	Pneumococi
Căi urinare	Enterobacterii (E. Coli)
Endocardita	Streptococi (enterococi)

Tabelul V Tratamentul antibiotic de primă intenție în funcție de germeul probabil, în absența infecției meningee

Germeii probabili	Antibiotic propus	Alternative
Stafilococ - extraspital - din spital	peni M. (Oxacilină) + aminozid (Gentamicină, Amikacină) vancomicină +/- aminozid	glicopeptid +/- acid fusidic glicopeptid + acid fusidic/rifampicină/ fosfomicină sau fosfomicină + cefotaximă
Pneumococ Meningococ	peni. G sau aminopenicilina (Ampicilină, Amoxicilină)	ceftriaxonă/cefotaximă în caz de alergii: vancomicină
Streptococ non-D	aminopenicilină +/- aminozid	peni. G în caz de alergii: vancomicina
Streptococ D Enterococ	aminopenicilină + aminozid	glicopeptid + aminopenicilina/rifampicina/ aminozid
Bacili gram (-) - extraspital - din spital	cefalosporină de generația 3 (Ceftriaxonă, Cefotaximă) cefalosporină de generația 3 + amikacină	fluorochinolona + aminozid/aztreonam cefalosporină cu spectru foarte larg (cefepima, cefpiroma) /aztreonam/ fluorochinolone/ imipenem/carboxipeniciline + ac. clavulanic/ piperacilina + tazobactam/ + amikacina
Piocianic	ceftazidimă + aminozid	cefalosporină cu spectru foarte larg/ ureido- sau carboxipeniciline/ imipenem/ aztreonam/ ciprofloxacina + aminozid
Salmonella	fluorochinolone sau ceftriaxonă	ceftriaxonă / amoxicilină/ cotrimoxazol

În absența indicilor de orientare minimă asupra etiologiei, se recomandă ca antibioterapie empirică asocierea:

C₃G + aminozid + vancomicina (la suspiciune stafilococ)
+ **metronidazol** (la suspiciune anaerobi)

C₃G = cefalosporină generația 3-a

Principiile de tratament complex ale ST sunt prezentate în figura 2.

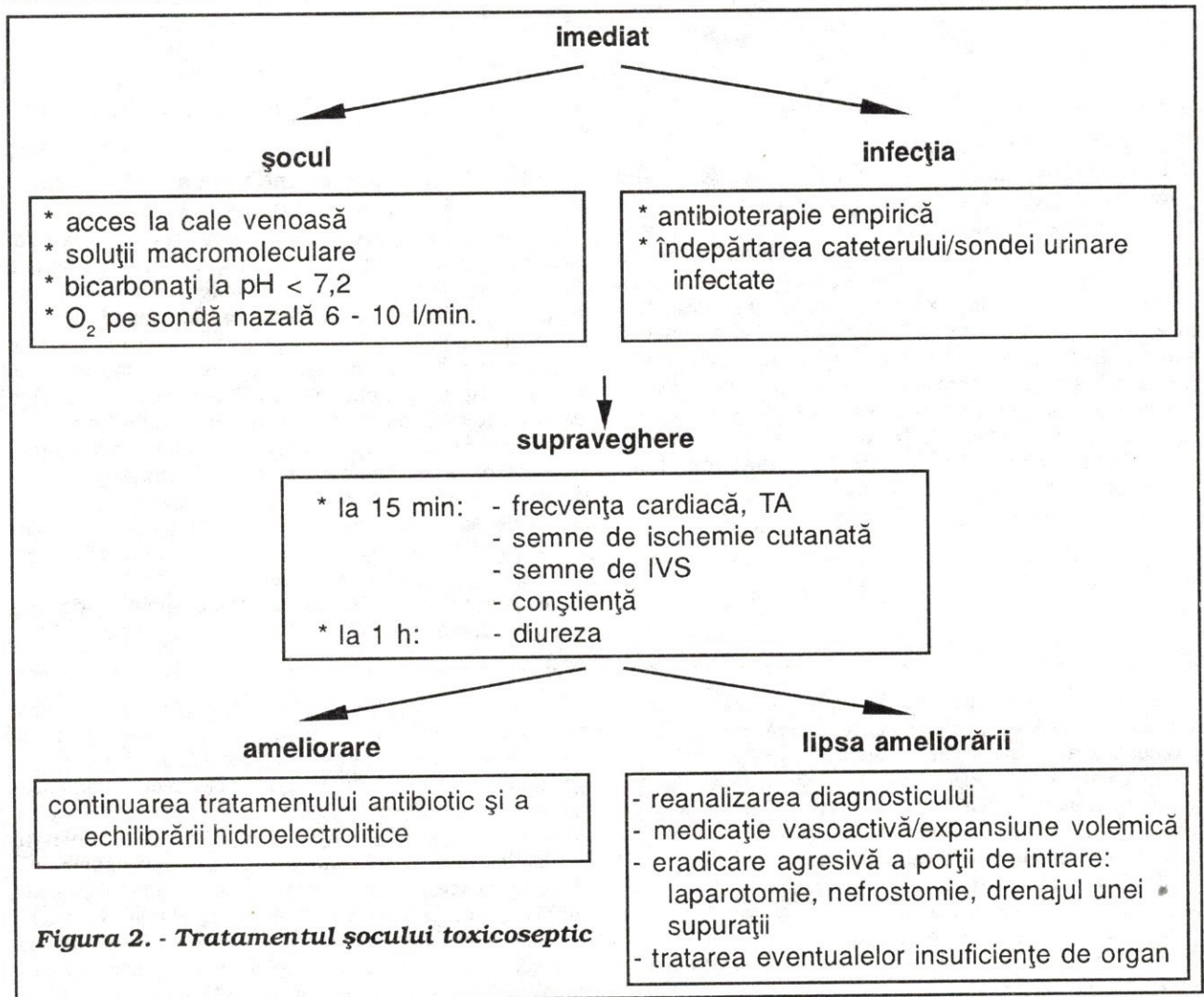


Figura 2. - Tratamentul șocului toxicoseptic

În funcție de momentul instituirii tratamentului, de agresivitatea germeului implicat și de teren, mortalitatea în cazul ST rămâne ridicată. Dacă bolnavul este surprins în stadiile precoce sau avansat ale șocului mortalitatea este de 30 - 50%. Dacă bolnavul a ajuns în stadiul de șoc ireversibil, practic sindromul este letal.

Chiar dacă tratamentul antiinfecțios și echilibrarea hemodinamică au succes, pot persista alte sindroame care necesită tratament specific:

- sindrom de detresă respiratorie acută;
- insuficiență renală acută prin nefropatie acută tubulo-interstițială;
- insuficiență hepatocelulară acută;
- necroză digestivă ischemică.

BIBLIOGRAFIE

1. **WILSON PRICE:** Pathophysiology, *International Edition*, 1992, pag. 17 - 72
2. **VOICULESCU MARIN:** Boli infecțioase, vol. I, *Editura medicală*, 1989, pag. 253 - 268
3. **PILLY E.:** Maladies Infectieuses, *edition 1994*, pag. 25 - 37.
4. **MANDELL, DOUGLAS, BENNETT:** Principles and Practice of infectious diseases, *edition 1990*, pag. 615 - 620
5. **LE POPI:** Maladies Infectieuses - guide de traitement, *edition 1997*, pag. 20 - 31
6. 7-e Conference annuelle IBL sur le sepsis, *Washington DC, avr. 1997. Traitement du choc septique, in „Pyrexie”, nr. 4, sept. 1997*, pag. 36