

Curso sepsis grave: capítulo 34

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[REMI 2005; Vol 5](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C34 Vol 5 nº 5, mayo 2005.

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiete](#)]

Autores: Natalia Ramos y José A Lorente



Modelos experimentales de sepsis

[[Curso en Internet de sepsis grave](#)]

Índice de contenidos

1. [Conceptos](#)
2. [Elección del modelo. formulación de la pregunta de investigación](#)
3. [Modelos de endotoxemia](#)
4. [Modelos de infección bacteriana](#)
5. [Modelos de peritonitis](#)
6. [Modelos que reciben tratamiento](#)
7. [Aportación de los modelos preclínicos al conocimiento de la sepsis humana](#)
8. [Conclusión](#)
9. [Bibliografía](#)

1. Conceptos

Sepsis es la constelación de signos, síntomas y cambios fisiopatológicos asociados a una infección. Diferentes estímulos no infecciosos (p. ej.: pancreatitis, isquemia-reperusión tras cirugía vascular, contusión pulmonar, quemaduras masivas, etc.) pueden originar una respuesta inflamatoria en el huésped indistinguible de la originada por una infección. Esta respuesta inflamatoria se denomina en general síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Sólo cuando el SRIS se debe específicamente a una infección se denomina sepsis. Sepsis grave es aquella sepsis que se acompaña de la disfunción de al menos un órgano.

Las manifestaciones clínicas del SRIS que se utilizan como criterios para su diagnóstico son la taquicardia, la taquipnea o la necesidad de ventilación mecánica, la leucocitosis o la leucopenia, y la fiebre o la hipotermia. Los cambios fisiopatológicos asociados al SRIS y a la sepsis son comunes, y consisten en una respuesta pro-inflamatoria del huésped. En la actualidad, es imposible distinguir clínicamente el SRIS y la sepsis, excepto en los casos en los que existe un foco infeccioso evidente. La activación por diversos estímulos (p. ej.: restos de DNA bacteriano o viral, detritus celulares, endotoxina, componentes de la pared de bacterias grampositivas, etc.) de una familia de receptores de membrana denominados Toll-like receptors es el evento molecular común al inicio de la respuesta del huésped ante esos insultos causantes del SRIS. Este reciente descubrimiento ha permitido explicar el hecho de que diferentes estímulos conducen a la misma respuesta pro-inflamatoria en el huésped.

La sepsis se asocia, pues, con diferentes cambios en la función de los órganos inducidos por un estímulo infeccioso, en el contexto de un ambiente pro-inflamatorio. Estos cambios incluyen: (i) activación de diferentes sistemas de proteasas (coagulación, fibrinolisis, complemento, elastasa neutrófila); (ii) hipoperfusión tisular; (iii) vasodilatación sistémica, hipotensión sistémica, vasoconstricción pulmonar y aumento del gasto cardíaco; (iv) activación de la glucólisis, lipólisis y proteólisis; (v) una elevada mortalidad.

A la luz de estos conceptos, un modelo de sepsis clínicamente relevante ha de reproducir una situación pro-inflamatoria en el animal y alguno de los cambios enunciados previamente tras un estímulo infeccioso. Además, remediando la situación clínica, debe asociarse a una mortalidad elevada. La relevancia clínica del modelo se basa en que reproduzca alguno de esos cambios, y en que se acompañe de una mortalidad semejante a la sepsis grave humana de forma no aguda (es decir, a lo largo de los días siguientes al estímulo séptico). Ningún modelo animal reproduce todos los cambios característicos de la sepsis humana (Tabla I).

Tabla I. Los modelos animales comparados a la sepsis humana

Características	Modelos preclínicos	Sepsis grave/shock séptico en humanos
Edad	Jóvenes generalmente	Adultos o ancianos
Insulto	Endotoxina o microorganismo definido	Desconocido o microorganismos múltiples
Tratamiento antibiótico	Variable	Siempre
Tiempo del tratamiento	Antes o poco después del insulto	Tiempo variable después del insulto
Duración del insulto	Muy corta (aplicación de LPS en minutos)	Prolongada (foco séptico persistente, episodios de bacteriemia)
Patocronia	Rápida	Lenta
Comorbilidad presente	Casi nunca	Muy frecuente
Autoanticuerpos	Desconocido	Muy frecuente
Uso de ventilación mecánica	Variable	Casi siempre
Limpieza del ambiente	Deficiente	Muy limpio
Coprofagia	Frecuente	Nunca
Tolerancia a anticoagulantes	Sí	No

Los primates, perros y ratas desarrollan una respuesta hipodinámica tras el estímulo séptico. Estas especies son resistentes a la endotoxina y requieren dosis 10-100 veces superiores a las que inducen una respuesta en humanos. El conejo es particularmente sensible a la endotoxina. Los cerdos también desarrollan una respuesta hipodinámica. Las ovejas son más sensibles a la endotoxina, y la respuesta pulmonar y cardiovascular es semejante a la de los humanos.

2. Elección del modelo: formulación de la pregunta de investigación

El modelo ha de elegirse dependiendo del objetivo que se pretenda estudiar. Por ejemplo, si se pretende estudiar los mecanismos de vasodilatación ha de usarse un modelo que presente disminución de la resistencia vascular sistémica tras el estímulo. Si se pretende estudiar la mortalidad, debe ser un modelo crónico que presente una mortalidad significativa durante los días siguientes al estímulo.

La elección del modelo depende de otros factores como el coste, la familiaridad del personal de investigación con diferentes especies, la disponibilidad de las instalaciones para estabular animales grandes, etc. Los animales pequeños (ratas, ratones, conejos) son apropiados para estudios de mortalidad. La obtención de muestras de sangre está limitada por el pequeño volumen sanguíneo de estos animales. Los animales grandes son más apropiados para obtener muestras de sangre más abundantes, y permiten una monitorización más completa (inserción de catéter de arteria pulmonar, medición de flujos sanguíneos regionales, etc.). El estudio de la influencia de la dotación genética sobre la respuesta al insulto es posible en animales pequeños. Por ejemplo, el uso de la cepa de ratas CH3/HeN, que es una cepa resistente a la endotoxina (hoy sabemos que debido a una mutación en el Toll-like receptor 4, que transduce los cambios inducidos por la endotoxina), ha sido de gran utilidad para estudiar los mecanismos de acción de la endotoxina y las bacterias gramnegativas.

La elección del modelo experimental depende de la pregunta de investigación planteada. La pregunta plantea la medición de un efecto (variable dependiente) mediante la alteración de otro u otros factores (variables independientes). La pregunta debe formularse en términos de una hipótesis

que defina la población de estudio, describa detalladamente las intervenciones, considere la magnitud del efecto esperado de la intervención, y plantee un curso temporal de los eventos (Fig.1-4):

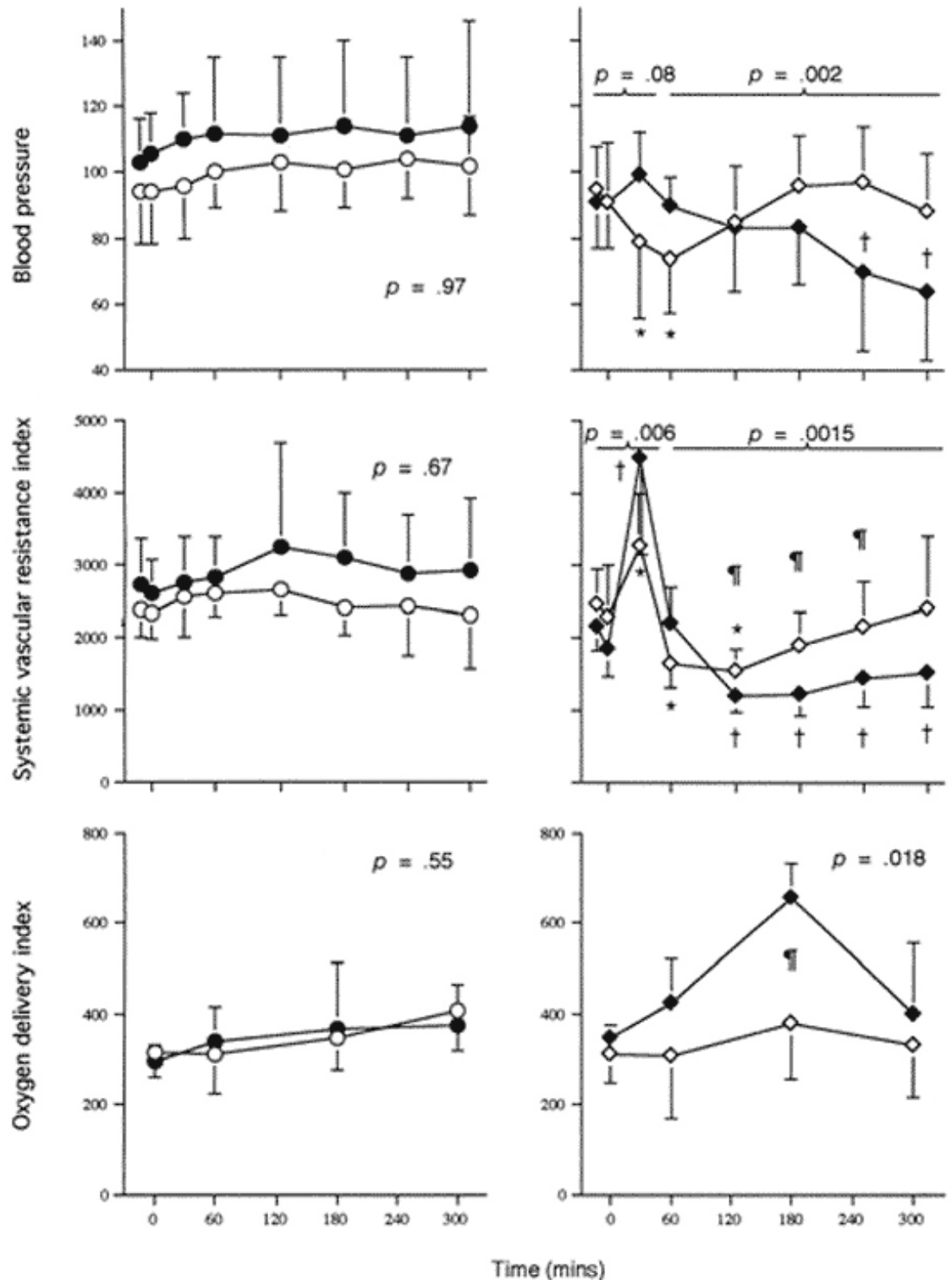


Figura 1. Cambios en diferentes variables hemodinámicas en ovejas que han recibido en t=0 una dosis i.v. de *E. coli* en 30 min., y efectos del tratamiento con L-Arginina. Se observa hipotensión transitoria, aumento marcado seguido de una disminución de la resistencia vascular sistémica, sin cambios en el transporte de oxígeno. El tratamiento con L-Arginina se asocia con una mayor hipotensión, con disminución de la resistencia vascular y con un aumento del transporte de oxígeno (debido a un aumento del gasto cardíaco). Paneles de la izquierda: animales control. Paneles de la derecha: animales sépticos. Símbolos vacíos: no tratados. Símbolos llenos: tratados con L-Arginina (Lorente JA, Delgado MA, Tejedor C, Mon E, Hervás M, Pascual T, Fernández-Segoviano P, Rieppi G, Soler A, Ayuso D, Esteban A. Modulation of systemic hemodynamics by exogenous L-arginine in normal and

bacteremic sheep. Crit Care Med 2000; 27: 2474-2479).

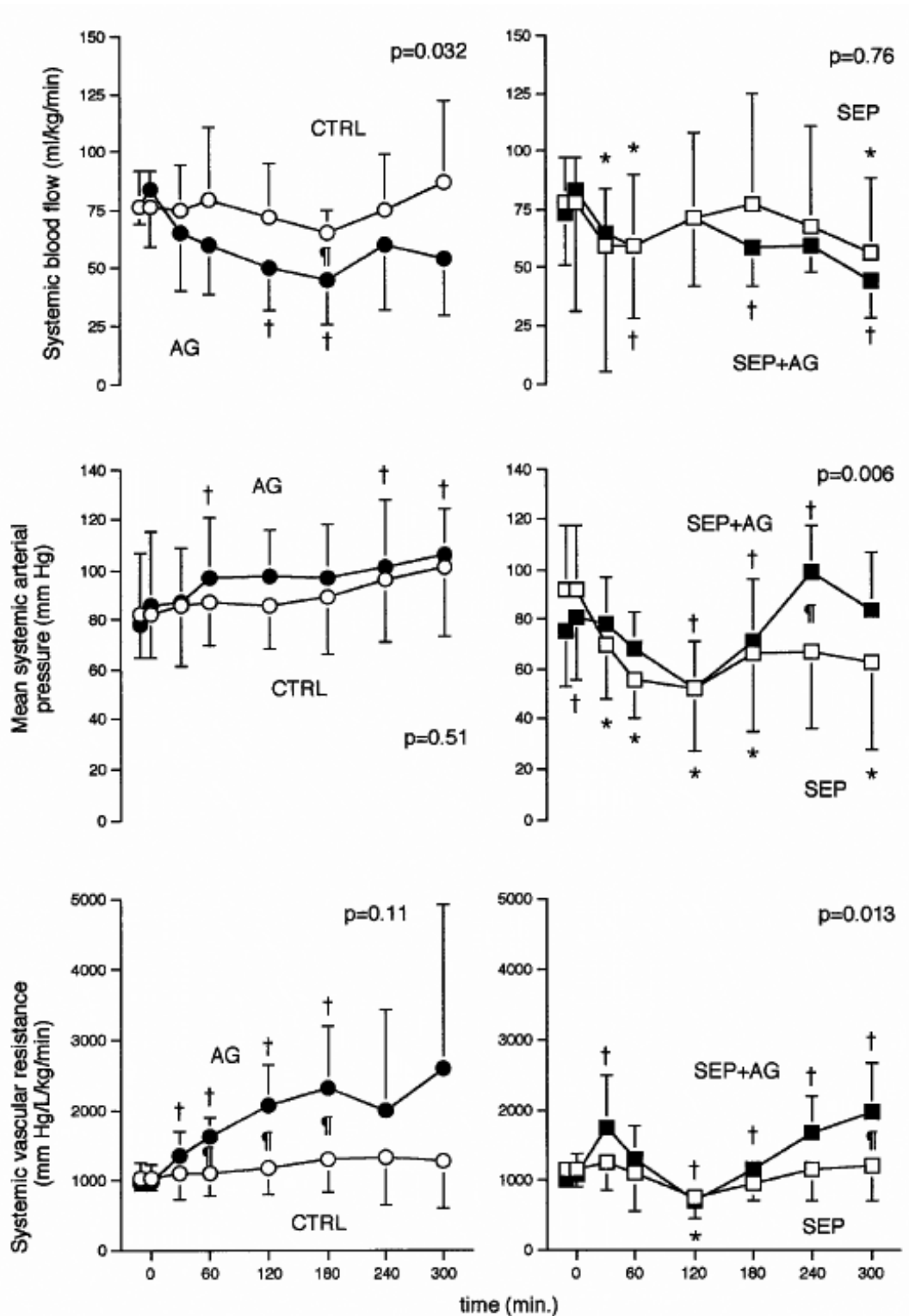


Figura 2. Cambios en diferentes variables hemodinámicas en ovejas que han recibido en t=0 una dosis i.v. de *E. coli* en 30 min. y tratamiento con aminoguanidina (AG), un inhibidor selectivo de la NO sintasa inducible. El tratamiento con AG atenúa la hipotensión y la disminución de la resistencia vascular sistémica asociados a la sepsis. Paneles de la izquierda: animales control. Paneles de la derecha: animales sépticos. Símbolos vacíos: no tratados. Símbolos llenos: tratados con AG (Lorente JA, Tejedor C, Delgado MA, Fernández-Segoviano P, Jara N, Tobalina R, Rodríguez-Corcós A, Moscoso A, Esteban A. Hemodynamic, biochemical and morphological changes induced by aminoguanidine un normal an septic sheep. Intensive Care Med 2000; 26: 1670-1680).

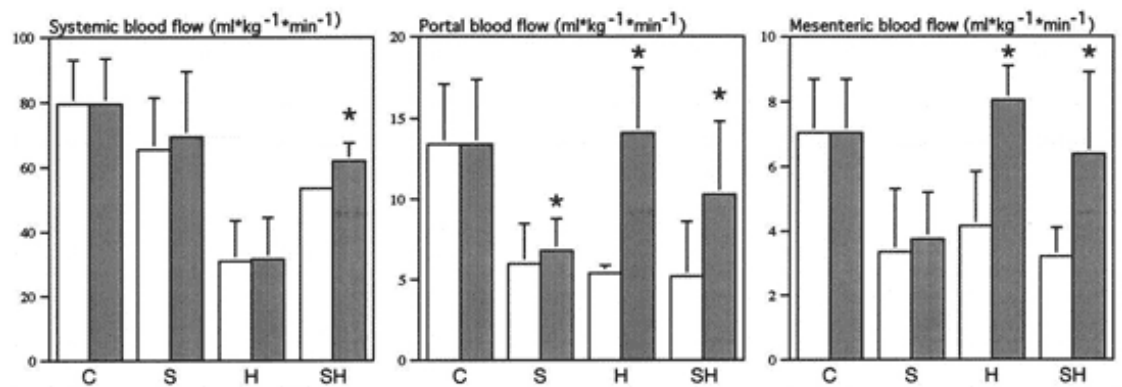


Figura 3. En cerdos sépticos (*E. coli* i.v.) la administración de hemoglobina (Hb) disminuye los flujos regionales por captación de NO. El tratamiento con glutatión (GSH) atenúa el efecto de la Hb sobre los flujos regionales, quizá mediando reacciones de trans-nitrosilación y aumentando la disponibilidad de NO vasoactivo. C: control; S: séptico; H: no séptico tratado con Hb; SH: séptico tratado con Hb. Barras vacías, antes de la administración del GSH. Barra llenas, después de la administración de GSH. (Tejedor C, Lorente JA, Delgado MA, Fernandez-Segoviano P, De Paula M, Tobalina R, Alonso M, Moscoso A, Soto F, Blazquez J, Esteban A. Interaction between hemoglobin and glutathione in the regulation of blood flow in normal and septic pigs. *Care Med.* 2002; 30: 2493-2500).

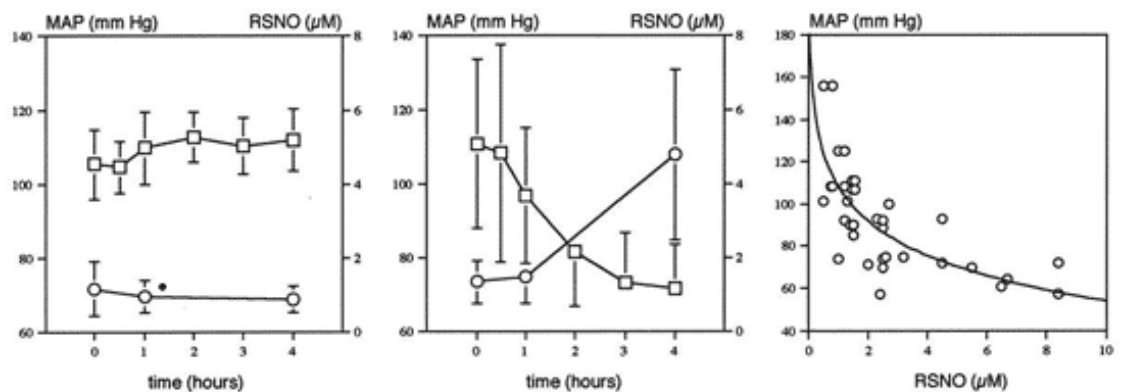


Figura 4. En cerdos sépticos (*E. Coli* i.v.) el desarrollo de hipotensión se acompaña de aumento de la concentración de nitrosioles (RSNOs) (compuestos vasoactivos que median la acción del NO) en el suero (Panel central). Los cambios en la presión arterial presentan una correlación con los cambios en la concentración de RSNOs (Panel derecho). En animales no sépticos no hay cambios en la concentración de RSNOs ni en la presión arterial media (MAP) (Panel izquierdo). (Tejedor C, Lorente JA, Delgado MA, Fernandez-Segoviano P, De Paula M, Tobalina R, Alonso M, Moscoso A, Soto F, Blazquez J, Esteban A. Interaction between hemoglobin and glutathione in the regulation of blood flow in normal and septic pigs. *Care Med.* 2002;30:2493-500).

El efecto del tiempo es crucial al considerar la validez de los diferentes modelos. Se requiere un curso temporal para el desarrollo de la respuesta del huésped al insulto, para que el daño secundario al insulto progrese, para que se active la respuesta inflamatoria, y para que la intervención terapéutica module esos procesos.

2.1. Mecanismos compensadores

La respuesta hemodinámica característica de la sepsis humana es el desarrollo de una circulación hiperdinámica normo o hipotensa. Esta respuesta se puede reproducir en ovejas y ratas mediante ligadura y punción del ciego (LPC), mientras que la administración de bacterias o endotoxina se

asocia generalmente con una situación hipodinámica. La infusión de dosis bajas de endotoxina acompañada de resucitación con fluidos también produce una respuesta hiperdinámica [1, 2].

2.2. Progresión de la disfunción de los órganos: efecto del tiempo

La sepsis humana se asocia con disfunción secuencial de órganos que se presenta a lo largo del tiempo tras el insulto séptico. Sólo los modelos que permiten una monitorización prolongada a lo largo del tiempo ofrecen la oportunidad de estudiar la disfunción de los órganos asociada al insulto séptico. Por ejemplo, se puede observar disfunción orgánica en ratas durante las 96 horas tras LPC [3], y cambios en la permeabilidad capilar pulmonar en ovejas a lo largo de 72 horas tras LPC.

Asimismo, el deterioro de la reactividad vascular y la disminución y posterior normalización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, cambios característicos de la sepsis humana y reproducidos en modelos animales, requieren un tiempo para desarrollarse.

Modelos en los que la mortalidad precoz sea muy elevada o el tiempo de observación sea reducido no ofrecen la oportunidad para el desarrollo de disfunción de órganos, y serán inadecuados para ciertos estudios en los que se pretenda estudiar efectos de intervenciones sobre la aparición secuencial de fallo orgánico tras el estímulo séptico.

2.3. Activación de la respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria se caracteriza por una liberación transitoria de TNF- α , seguida por la liberación de IL-1- β e IL-6. Asimismo, el daño intestinal asociado a la sepsis, caracterizado por hipoperfusión e hipoxia de la mucosa intestinal, facilita la translocación de bacterias y toxinas, lo cual puede amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria durante períodos de tiempo prolongados tras el estímulo séptico.

2.4. Intervenciones terapéuticas

Los modelos de LPC son aptos para la evaluación de terapias en los cambios fisiopatológicos inducidos por la sepsis. Los modelos agudos de endotoxemia están limitados en general a períodos cortos de observación, y permiten evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas sobre cambios precoces tras el estímulo séptico.

3. Modelos de endotoxemia

El conocimiento en los años 50 de que la endotoxina tiene un papel central en la fisiopatología de la sepsis llevó al desarrollo de modelos animales en los que se intentaba reproducir algunos cambios característicos de la sepsis mediante la administración de endotoxina. La elevada dosis de endotoxina que se requiere para producir estos cambios resta relevancia clínica a los modelos experimentales. La administración es en bolos por vía intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.). Con el objeto de facilitar que el huésped disponga de tiempo suficiente para desarrollar una respuesta patofisiológica al insulto, se puede administrar mediante infusión continua a través de la implantación de una bomba de infusión osmótica. Este modelo ofrece la ventaja adicional de que se puede estudiar al animal consciente durante varios días.

La respuesta a la endotoxina depende de la especie, y en algunos aspectos difiere marcadamente de la que caracteriza a la sepsis humana. En perros, la administración de una dosis letal conduce a hipotensión desde el primer minuto, vasoconstricción venosa hepática y disminución del retorno venoso. La presión arterial se normaliza durante la primera hora. Posteriormente, el gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen y el animal fallece en el contexto de una situación hipodinámica [4].

Por el contrario, la administración de endotoxina a primates subhumanos se asocia con una disminución del gasto cardíaco sin hipotensión, y –a diferencia de lo que se observa en pacientes– un aumento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno. La hipotensión es un evento preterminal.

El modelo de endotoxemia no es propiamente hablando un modelo de sepsis, pues el estímulo que conduce a los cambios fisiopatológicos no es infeccioso. La endotoxemia es, pues, *sensu stricto*, un modelo de inflamación sistémica, más que un modelo de sepsis. Sin embargo, se acepta como modelo para estudiar la fisiopatología de la sepsis, ya que la endotoxina es una molécula central en la fisiopatología de la sepsis. En el 44% de los enfermos críticos se encuentran niveles elevados de endotoxina [5], algunos de los cuales presentan infección por bacterias grampositivas. En estos casos, el origen de la endotoxina probablemente sea las bacterias gramnegativas de la luz intestinal. Los niveles de endotoxina se relacionan con el desarrollo de disfunción multiorgánica y con la mortalidad [6].

3.1. Modelos de endotoxemia en roedores

Los modelos de endotoxemia en roedores presentan limitaciones adicionales. Las dosis necesarias para producir shock son 10-100 veces superiores a las necesarias en humanos. A diferencia de la hiperglicemia y el aumento persistente de la gluconeogénesis encontrada en humanos, los roedores tratados con endotoxina presentan una hiperglicemia transitoria que rápidamente evoluciona hacia una situación de hipoglicemia. La hipotensión inducida por la endotoxina no se debe a vasodilatación, como en humanos, sino que sucede en el contexto de un aumento marcado de la resistencia sistémica [7].

Efecto de la dosis

La administración de dosis elevadas de endotoxina a conejos (5 mg/kg) produce una situación hipodinámica, mientras que la administración de dosis menores (1-3 mcg/kg) induce una respuesta hiperdinámica semejante a la observada en humanos [8, 9]. En ratas se han encontrado diferencias semejantes [10, 11].

La mortalidad a las 48 horas puede ser fácilmente manipulable mediante la dosis, desde 10% con 5 mg/kg en bolus i.p. hasta 80% con 20 mg/kg en bolus i.p.

Efecto de la duración de la administración

La administración a ratas de 5 mg/kg en bolus i.p. se asocia con una mortalidad a las 48 horas del 10%, mientras que la misma dosis i.p. administrada en 24 horas se asocia con una mortalidad del 0%. La misma dosis i.v. de 5 mg/kg se asocia con una mortalidad del 0% o del 90%, según se administre a lo largo de 24 horas o de 4 horas [12, 13].

También se ha descrito un modelo de sepsis inducido por la administración i.v. continua de endotoxina, con el objeto de remedar la situación clínica de endotoxemia continua. La administración i.v. de endotoxina a la dosis de 3 mg/día produce hipercatabolismo e hipotensión, y es apropiado para el estudio de cambios metabólicos y cardiovasculares [14].

Vía de administración

La administración i.v. de endotoxina en ratas produce una elevación marcada y transitoria de la concentración de endotoxina en el suero, mientras que la administración por vía i.p. produce una elevación más progresiva durante las 3 horas siguientes al estímulo [15].

Modelos de sensibilización

La sensibilidad a la endotoxina aumenta mediante la administración previa de ciertos agentes como la D-Galactosamina. Dosis de 100 mcg/kg produce en ratas sensibilizadas una mortalidad semejante (alrededor del 90% a las 48 horas) que dosis de 15 mg/kg en ratas no sensibilizadas. Los niveles de TNF a las 2 horas (50 ng/ml) son semejantes en ratas sensibilizadas y no sensibilizadas, mientras que los niveles de endotoxina son mil veces inferiores (70 ng/ml versus 70.000 ng/ml) [16, 17]. Este fenómeno se debe a la sensibilización de los hepatocitos al efecto de citoquinas inducidas por la endotoxina, particularmente el TNF- α . La administración de anticuerpos anti-TNF disminuye la mortalidad de ratas sensibilizadas que reciben 100 mcg/kg de endotoxina i.p. al 0%

[18].

La sensibilización a los efectos de la endotoxina se puede conseguir también mediante la administración previa de plomo, muramil-dipéptido o mediante la inducción de una infección por bacterias gramnegativas.

3.2. Endotoxemia en ovejas

A diferencia de otras especies (primates, perros, roedores) la oveja es notablemente sensible a la endotoxina, y presenta cambios cardiovasculares y pulmonares semejantes a los encontrados en pacientes con sepsis [19].

El pulmón de la oveja es, junto con el del caballo, el más semejante anatómicamente al humano. El hecho de que el ganglio linfático mediastínico caudal recoge, prácticamente sin contaminación sistémica, sólo linfa pulmonar permite, mediante la medición del flujo linfático, estimar en la ecuación de Starling-Pappenheimer cuál es el flujo transvascular de fluido. Por eso, el modelo de fístula linfática pulmonar crónica se ha establecido como el modelo ideal para el estudio del flujo transvascular pulmonar en condiciones de bacteriemia o endotoxemia. Numerosos estudios han demostrado que la administración de pequeñas dosis de endotoxina (1 mcg/kg) o de bacterias produce un aumento del flujo transvascular pulmonar [20]. Ese modelo ha permitido identificar dos fases en los cambios circulatorios pulmonares tras la administración de endotoxina. La fase inicial se caracteriza por hipertensión pulmonar debida a un aumento de la presión hidrostática capilar y elevación del tromboxano A₂, con formación de edema pobre en proteínas [21]. En una segunda fase el edema pulmonar se debe a un aumento de la permeabilidad y la presión en la arteria pulmonar disminuye.

3.3. Endotoxemia en humanos

A diferencia de las ratas, los conejos y los humanos son muy sensibles a pequeñas dosis de endotoxina. La administración de 4 ng/kg iv induce un cuadro gripal en 90 min., fiebre y taquicardia, que alcanzan un máximo a las 2-3 horas, y un aumento de la concentración sérica de ACTH y adrenalina. Se puede detectar un aumento del TNF desde el minuto 90, que alcanza un máximo a las 3 horas, y es indetectable a las 4 horas. Los niveles de IL-6 e IL-8 alcanzan un pico a las 3 horas post-endotoxina, mientras que los niveles de IL-1-β e IFN-γ no cambian. La respuesta hemodinámica consiste en hipotensión, aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular, cambios que son máximos a las 3 horas post-endotoxina [22-25]. Entre los cambios cardiovasculares que pueden ser relevantes para la respuesta humana a la sepsis se encuentra una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La endotoxemia se asocia con un pico de actividad t-PA a las 2 horas post-endotoxina, que desaparece hacia la hora 3, seguida de un aumento de la actividad PAI, que alcanza un máximo a las 4-5 horas y desaparece hacia la hora 24 post-endotoxina. El aumento del PAI coincide con la aparición de signos de activación de la coagulación. El perfil coagulopático consiste, pues, en una activación transitoria de la fibrinólisis seguida de una fuerte inhibición de la fibrinólisis durante las horas en que la coagulación se encuentra máximamente activada. Todos estos cambios favorecen la formación de depósitos de fibrina en la microcirculación.

Los cambios hemodinámicos y bioquímicos se normalizan a las 9 horas tras el estímulo séptico.

4. Modelos de infección bacteriana

4.1. Infección bacteriana en roedores

La administración de bacterias por diversas vías en roedores puede reproducir varios cambios característicos de la sepsis humana. Sin embargo, su relevancia clínica está limitada por el hecho de que estos insultos consisten en la administración de dosis muy elevadas de bacterias, en modelos en los que el huésped es incapaz de localizar la infección, a diferencia de lo que suele ocurrir en la situación clínica.

La administración de *E. coli* vivos en dosis de 10^{10} UFC a cobayas induce una respuesta hipo o hiperdinámica, según que la administración sea i.v. o subcutánea. [26, 27, 28].

La inyección de bacterias vivas por vía oral o i.p. induce un estado de sepsis en las ratas. Dependiendo del germen, de la dosis y de la suspensión en la que se vehiculizan los gérmenes, la mortalidad puede ser nula [7], o del 100% en 48 horas [29, 30].

4.2. Modelo de bacteriemia en ovejas y cerdos

Tanto las ovejas como los cerdos se caracterizan por presentar disfunción pulmonar tras la administración i.v. de bacterias. Este cambio, que no se observa en perros y roedores, se debe probablemente a la presencia de macrófagos intravasculares pulmonares [31].

En el modelo porcino no se ha podido inducir una respuesta hiperdinámica a pesar de una resucitación con fluidos agresiva [32]. En ovejas, la infusión de *P. aeruginosa* o endotoxina a lo largo de 30-60 min. se asocia con una respuesta hiperdinámica tras una corta respuesta hipodinámica. La administración de dosis más elevadas de bacterias origina únicamente una respuesta hipodinámica.

4.3. Modelo de bacteriemia en primates

El modelo de sepsis en primates ofrece la ventaja de que, debido a la proximidad filogenética de estas especies con el hombre, la respuesta cardiovascular y respiratoria es semejante a la presentada por los humanos. Además, existe reactividad cruzada con numerosas moléculas humanas, lo cual facilita la determinación de su concentración. [33, 34].

La administración intravenosa de *E. coli* en primates anestesiados, traqueostomizados y monitorizados hemodinámicamente produce una bacteriemia que es aclarada de la circulación en 15 minutos tras la interrupción de la infusión [35]. Los microorganismos persisten en los tejidos a las 8 horas de la infusión i.v., pero no a las 72 horas post-infusión.

La infusión i.v. de *E. coli* en dosis de 2×10^{10} UFC durante 8 horas en animales anestesiados y resucitados con Ringer lactato (RL) 5 ml/kg/h. al principio del experimento, y RL 18-35 ml/kg/hr hacia el final del experimento, se asocia con una respuesta hiperdinámica caracterizada por taquicardia, hipotensión y aumento del gasto cardíaco. Otros cambios encontrados fueron leucopenia, trombopenia, acidosis e hipoxemia. También se observa liberación de proteasas (elastasa, catepsina, colagenasa), activación del complejo terminal del complemento y activación de C3, y signos bioquímicos de coagulación intravascular diseminada. El modelo se acompaña de necrosis tubular aguda, hepatocitolisis y colestasis. El hígado, pulmón, adrenales e intestino delgado presentan en el examen histológico edema, hemorragia y signos de coagulación intravascular.

Si la dosis administrada de *E. coli* es menor y durante un período de tiempo de infusión más corto (5×10^8 UFC/kg durante 2 horas), se observa, en comparación con el modelo utilizando una dosis mayor, una menor hipotensión y un menor aumento del gasto cardíaco. Los cambios bioquímicos y morfológicos, y en la función de los órganos son menos marcados.

Con el objeto de estudiar el efecto sobre la mortalidad de intervenciones farmacológicas, se ha diseñado un modelo subcrónico consistente en la administración de *E. coli* (2×10^9 UFC/kg i.v.) durante 2 horas, retornando el animal a su jaula, donde continua intubado, recibiendo fluidos y soporte ventilatorio si se requiere, durante un período de observación de 72 horas. La mortalidad de este modelo es elevada, en torno al 80-90%.

Con el objeto de simular la situación clínica en la que el paciente puede sufrir repetidos episodios de bacteriemia, se ha diseñado un modelo subcrónico en el que el animal recibe 3 dosis de *E. coli* (1×10^8 UFC/kg. el primero, seguido de dos administraciones de 5×10^7 UFC/kg) cada 24 horas. Este modelo se asocia con una mortalidad del 50-60%, menor y más tardía a la asociada a la dosis única mayor.

En resumen, el modelo agudo de bacteriemia en primates es adecuado para el estudio de cambios hemodinámicos asociados al shock séptico. El modelo subcrónico es pertinente para el estudio de terapias que tengan un impacto sobre la mortalidad, así como para el análisis de cambios bioquímicos y morfológicos, que requieren un mayor período de tiempo para su desarrollo.

5. Modelos de peritonitis

5.1. Peritonitis inducida mediante implantación de bacterias vivas o material fecal

Otro modelo experimental de sepsis consiste en la administración i.p. de bacterias vivas o material fecal. La inoculación fecal de ratas produce una respuesta hipermetabólica y es letal durante los siguientes 5 días [36]. La administración i.p. de bacterias vivas en cultivo puro o con un adyuvante produce bacteriemia. Sin embargo, de la misma forma que la endotoxemia, en este modelo el huésped no tiene oportunidad de localizar la infección y desarrollar una respuesta completa compensatoria.

Se puede inducir peritonitis mediante la implantación de cápsulas de gelatina que contienen sulfato de bario y heces. El sulfato de bario es un irritante que aumenta la respuesta inducida por las bacterias. Este modelo se asocia con una elevada mortalidad a las 72 horas [37].

La peritonitis en perros inducida mediante la implantación de un coágulo infectado se realiza mediante la colocación en el peritoneo de un coágulo de fibrina que contiene bacterias gramnegativas. El animal puede ser mantenido despierto durante días, sometido a tratamiento antibiótico y a resucitación con fluidos. La respuesta cardiovascular consiste en hipotensión, disminución del gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica normal, que evoluciona hacia una situación de aumento del gasto cardíaco, normotensión y disminución de la resistencia vascular. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye tras la implantación del coágulo, alcanzando un mínimo al día 2-3, para luego normalizarse hacia el día 7.

El modelo permite el estudio de la respuesta de la función cardiovascular a diferentes dosis del estímulo séptico y a diferentes intervenciones terapéuticas [38-40].

5.2. Modelo de ligadura y punción del ciego

La ligadura del ciego produce una peritonitis debido a necrosis del ciego. Sin embargo, estudios posteriores [41, 42] demostraron que las ratas forman en torno al área necrótica un absceso tabicado que toleran considerablemente bien, sin mostrar mortalidad en períodos de seguimiento de hasta un mes.

La punción del ciego antes de retornar el intestino a la cavidad permite el paso de flora intestinal al peritoneo de una forma continua, dando lugar a una peritonitis por un mecanismo similar al que presentan los enfermos con perforación intestinal. El modelo es, pues, de gran relevancia clínica, y presenta una mortalidad fácil de manipular variando el tamaño de las perforaciones intestinales.

Estos animales presentan bacteriemia y, debido a la naturaleza del insulto, tienen tiempo de desarrollar una respuesta. Se observa una respuesta hiperdinámica durante las primeras 12 horas tras la LPC, que evoluciona a un estado hipodinámico hacia la hora 16-24, presentando hiperlactatemia, hipoglucemia, y una mortalidad del 95% a las 72 horas.

El modelo es de gran utilidad para estudiar cambios metabólicos y hemodinámicos de la sepsis, así como para analizar cambios en la mortalidad inducidos por diversos tratamientos.

6. Modelos que reciben tratamiento

Para optimizar los modelos de sepsis es fundamental considerar si el animal es tratado de forma similar a un paciente, incluyendo la reposición de volumen, la antibioterapia y el tratamiento quirúrgico.

La reposición de volumen es esencial para mantener la circulación y el funcionamiento de los órganos. En los modelos de endotoxemia, la fluidoterapia modifica la supervivencia y las características hemodinámicas, y en los modelos con perforación influye de manera significativa en la respuesta inmunológica [43-45]. En la mayoría de los estudios de LPC en ratas se administra un bolo único o bolos repetidos de salino fisiológico 30-60 ml/kg. por vía subcutánea [46-50]. Para remedar de forma más precisa la situación clínica, en algunos modelos se administra una infusión continua tras el bolo inicial [51-54].

En los animales grandes se puede administrar una dosis de fluidos fija [55-57] o ajustar la dosis de manera individual [58-61].

La ausencia de fluidoterapia en los modelos de sepsis causa interacciones serias entre la sepsis y el shock hipovolémico subsiguiente. La fisiopatología y la función inmune varían significativamente si se administra o no fluidoterapia [62]. A pesar de ello, algunos autores evitan la administración de fluidos para controlar mejor las condiciones experimentales, aunque esto ponga en peligro la validez de los resultados [63].

La administración de antibióticos se puede hacer con dos objetivos: comprobar la eficacia de los mismos en el desarrollo de la sepsis [64-66] y hacer el modelo más clínicamente relevante [67-71].

El diseño experimental en un modelo tratado con fluidos y antibióticos sirve de guía para el diseño de ensayos clínicos posteriores y así conseguir resultados más válidos que cuando se emplean nuevas estrategias en animales no tratados.

La intervención quirúrgica es una parte fundamental del tratamiento de la sepsis. Por eso, algunos modelos consisten en un estímulo séptico acompañado de un tratamiento quirúrgico, que consiste en la excisión quirúrgica del foco infeccioso y el lavado peritoneal tras LPC [72-75].

7. Aportación de los modelos preclínicos de sepsis al conocimiento de la sepsis humana

Los modelos pre-clínicos de sepsis han contribuido definitivamente al conocimiento de numerosos aspectos de la sepsis humana. No se pueden revisar aquí de forma exhaustiva todos los conocimientos sobre la sepsis que están originados en el estudio de modelos animales, sino sólo aquellos que son más relevantes, particularmente algunos de los que han conducido al diseño de ensayos clínicos.

7.1. Tratamientos anti-inflamatorios

Como es sabido, en casi todos los ensayos clínicos sobre terapias anti-inflamatorias en humanos (inhibidores de la ciclo-oxigenasa, antagonistas de la IL-1, anticuerpos anti-TNF, antagonistas de la histamina, etc.) se encuentra en pequeño pero no significativo efecto beneficioso asociado a la intervención. Sólo analizando todos los estudios de forma conjunta se encuentra que las diferentes intervenciones meta-analizadas se asocian con un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad [76-79]. El diseño de estos ensayos clínicos estuvo basado en estudios pre-clínicos en los que se demostraba el papel central de estas moléculas en la respuesta del huésped a la infección, y en el hallazgo de que intervenciones que atenúan esta respuesta inflamatoria se asocian con una mejor supervivencia.

Nosotros hemos revisado todos los estudios realizados en modelos experimentales de sepsis que analizaron los efectos de terapias anti-TNF. Este análisis ha resultado de gran interés, pues permite identificar en esos estudios pre-clínicos áreas de eficacia que fueron posteriormente encontradas en los ensayos clínicos. Tal es el caso de la mayor eficacia del tratamiento anti-TNF en infecciones bacterianas gramnegativas en comparación con infecciones grampositivas [80, 81].

Otro hallazgo de interés [80] fue que, si bien los estudios pre-clínicos que estudian los efectos de anticuerpos anti-TNF demuestran eficacia, aquellos en los que se utilizan animales manipulados genéticamente (como animales deficientes en el gen del TNF, deficientes en el receptor soluble del

TNF, o deficientes en el receptor del TNF) no encontraron efecto protector (la mortalidad en el grupo deficiente no era inferior a la del grupo normal). Este hallazgo recuerda el resultado de que en los ensayos clínicos en que se utilizaron dosis elevadas de receptores solubles del TNF la mortalidad empeoró respecto al grupo control [76].

Asimismo, hemos encontrado que el tratamiento anti-TNF está en relación con la mortalidad del grupo control: si la mortalidad es inferior al 50%, el tratamiento produce daño; si la mortalidad es superior al 50%, el tratamiento produce beneficio [80]. Este hallazgo también ha sido encontrado en ensayos clínicos humanos. Hay por lo menos tres tratamientos probados en ensayos clínicos en humanos cuyo efecto sobre la mortalidad está en relación con el efecto del tratamiento: el tratamiento con el antagonista del receptor de la IL-1, con proteína C activada y con anticuerpos monoclonales anti-TNF [81-84].

7.2. Tratamientos anticoagulantes

Estudios en animales y en humanos demostraron que la sepsis se acompaña de un estado sistémico procoagulante, sentando las bases para la hipótesis de que la inhibición de la coagulación en la sepsis humana puede asociarse con una mejor supervivencia [85-91].

El efecto de la terapia anticoagulante en la sepsis grave ha sido estudiada en ensayos clínicos que han investigado el efecto de la administración de los tres anticoagulantes endógenos fisiológicos (la antitrombina III, la proteína C activada [PCA] y el inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]) [84, 89]. Como es conocido, sólo el tratamiento con PCA demostró eficacia, con un NNT de 16 para salvar una vida en la población de estudio, y un NNT de aproximadamente 6 para salvar una vida en aquellos pacientes de mayor gravedad de acuerdo con el número de órganos en disfunción o la puntuación APACHE II (que son aquellos para los que existe aprobación en Norteamérica y en Europa).

7.3. Tratamientos hemodinámicos

El estudio de los mecanismos de hipotensión en la sepsis experimental ha permitido identificar el papel central de la inducción de la óxido nítrico (NO) sintasa inducible (iNOS) en la hipotensión inducida por la endotoxina o por la sepsis. Mientras que el NO liberado en condiciones fisiológicas por la NO sintasa constitutiva (cNOS) resulta necesario para mantener una homeostasis normal en el huésped, el aumento de la expresión de iNOS en la sepsis conduce, entre otros cambios, a una vasodilatación excesiva y a daño en la función celular mediante la formación de peroxinitrito, al reaccionar el NO con el radical superóxido [92-99].

Un ensayo clínico en fase II sobre los efectos de la L-N-monometil-arginina (LNMMA) en pacientes con shock séptico demostró que esta intervención se asociaba con una mayor proporción de enfermos en los que el shock se resuelve a las 72 horas. En base a estos resultados esperanzadores, se diseñó un ensayo clínico en fase III para analizar los efectos de esta intervención sobre la mortalidad [100]. Probablemente debido a cambios en el protocolo, que permitían aumentar la administración de LNMMA a dosis mayores y de forma más rápida, se encontró que el tratamiento se asociaba de hecho a una mayor mortalidad.

Posteriormente se encontró en estudios preclínicos que la inhibición selectiva de la iNOS, respetando la acción de la cNOS, mediante determinados agentes que presentan una mayor afinidad por la iNOS que por la cNOS, se asocia a una mejor supervivencia en la sepsis. Sería de gran interés probar esta hipótesis en pacientes con sepsis [94, 95].

7.4. Tratamiento ventilatorio

Los modelos de daño pulmonar agudo han permitido describir hace años el concepto de que el pulmón sufre un daño inflamatorio cuando es sometido a un estrés cíclico inducido por el uso de volúmenes corrientes elevados [101, 102]. Estudios posteriores encontraron que bajo estas condiciones ventilatorias se induce una situación de inflamación sistémica. Estos conocimientos pre-clínicos sentaron las bases para el diseño de un ensayo clínico que comparara el uso de dos volúmenes corrientes en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o daño pulmonar

agudo. Este estudio encontró una mayor supervivencia en los enfermos ventilados con volúmenes corrientes bajos [103]. Interesantemente, ambos grupos no se diferenciaron en el deterioro de la oxigenación, sino en la duración del fracaso de órganos no pulmonares y en la duración del shock.

Estos conocimientos han conducido a la elaboración de recomendaciones sobre pautas ventilatorias en pacientes con sepsis que potencialmente minimicen el desarrollo de disfunción multiorgánica y mejoren la supervivencia.

8. Conclusión

El avance en el conocimiento de la sepsis y de terapias eficacias ha sido posible sólo gracias al desarrollo de modelos pre-clínicos de sepsis [104, 105]. Ningún modelo reproduce en todos sus aspectos a la sepsis humana. Sin embargo, cada modelo experimental permite estudiar al menos los aspectos de la sepsis humana que el animal reproduce.

Aun cuando todos los modelos presentan limitaciones importantes, es sorprendente la contribución que han hecho al conocimiento de aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de la sepsis humana. Revisiones sistemáticas de estudios en animales han permitido alcanzar conclusiones que se asemejan a los resultados de ensayos clínicos.

Las recomendaciones para el tratamiento de la sepsis grave están basadas en ensayos clínicos que fueron diseñados en base a un gran cuerpo de conocimiento procedente de estudios pre-clínicos.

El estudio de la sepsis en modelos pre-clínicos continúa siendo extraordinariamente necesario para avanzar en el conocimiento de la biología de la sepsis humana y en el diseño de estrategias terapéuticas eficaces.

9. Bibliografía

1. Fish RE, Burns AH, Lang CH, Spitzer JA. Myocardial dysfunction in a nonlethal, nonshock model of chronic endotoxemia. *Circ Shock* 1985; 16: 241-252.
2. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 348-345
3. Stahl TJ, Alden PB, Rings WS, Madoff RF, Cerra FB. Sepsis-induced diastolic dysfunction in chronic canine peritonitis. *Am J Physiol* 1990; 258: H625-H633.
4. MacLean LD, Weil MH. Hypotension (shock) in dogs produced by *Escherichia coli* endotoxin. *Circ Res* 1956; 4: 546-556.
5. Danner RL, Elin RJ, Reilly JM, Hosseini JM, Schlesinger TL, Parrillo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Crit Care Med* 1988; 16: 317-323.
6. Aasen AO, Rishovd AL, Stadaas JO. Role of endotoxin and proteases in multiple organ failure. *Progr Clin Biol Res* 1989; 308: 305-314.
7. Perakash I, Satpati P, Agawal KC, Chakravarti RN, Chutani PM. Prolonged peritoneal lavage and fecal peritonitis. *Surgery* 1970;68:842-845, Martinez LA, Quintiliani R, Milton RC. Clinical experience on the detection of endotoxemia with the limulus test. *J Infect Dis* 1973; 127: 102-105.
8. Wyler F, Neutze JM, Rudolph AM. The effects of endotoxin on distribution of cardiac output in unanesthetized rabbits. *Am J Physiol* 1970; 219: 246-251.
9. Fink MP, Morrissey PE, Stein KL, Clement RE, Fiallo V, Gardiner WM. Systemic and regional hemodynamic effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibition and hyperdynamic endotoxemic rabbits. *Circ Shock* 1988; 26: 41-57.
10. Rackett 1985, Law WR, Ferguson JL. Naloxone alters organ perfusion during endotoxin shock in conscious rats. *Am J Physiol* 1988; 255: H1106-1113.
11. Johnston TD, Hampton WH, Fry DE. *E. coli* endotoxin produces hyperdynamic hemodynamics in the rat. *Circ Shock* 1989; 27: 320.
12. Bahrami S, Schiesser A, Redl H, Schlag G. Comparison of different corticosteroids in rat endotoxemia. *Progr Clin Biol Res* 1987; 236: 273-286.
13. McKechnie K, Furman BL, Parratt JR. Metabolic and cardiovascular effects of endotoxin infusion in conscious unrestrained rats: effects of methylprednisolone and BW755C. *Circ Shock* 1985; 15: 205-215.

14. Fish RE, Spitzer JA. Continuous infusion of endotoxin from an osmotic pump in the conscious, unrestrained rat: a unique model of chronic endotoxemia. *Circ Shock* 1984; 12: 135-149.
15. Emerson TE, Fourniel MA, Leach WJ, Edens TB. Protection against disseminated intravascular coagulation and death by antithrombin III in the *Escherichia coli* endotoxemic rat. *Circ Shock* 1987; 21: 1-14.
16. Freudenberg MA, Galanos C. Induction of tolerance to lipopolysaccharide (LPS) D-Galactosamine lethality by pretreatment with LPS is mediated by macrophages. *Infect Immun* 1988; 56: 1352-1357.
17. Freudenberg MA, Galanos C. Tumor necrosis factor alpha mediates lethal activity of killed gram-negative and gram-positive bacteria in D-galactosamine-treated mice. *Infect Immun* 1991; 59: 2110-2115.
18. Bahrami S, Redl H, Buurman WA, Schlag G. Endotoxin shock-related disorders induced by high- versus low-dose lipopolysaccharide (LPS) injection in rats. *Eur Surg Res* 1991; 23: S1-60.
19. Traber DL, Redl H, Schlag G, Herndon DN, Kimura R, Prien T, Traber LD. Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 1988; 254: H833-H839.
20. Demling RH, Manohar M, Hill JA. Response of the pulmonary microcirculation to fluid loading after hemorrhagic shock and resuscitation. *Surgery* 1980; 87: 552-559.
21. Adams TJ, Traber DL. The effects of a prostaglandin synthetase inhibitor, ibuprofen, on the cardiopulmonary response to endotoxin in sheep. *Circ Shock* 1982; 9: 481-489.
22. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
23. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock. *J Crit Care* 1989; 4: 19-25.
24. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovaks JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280-287.
25. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. 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.
26. Durkot MJ, Wolfe RR. Hyper and hypodynamic models of sepsis in guinea pigs. *J Surg Res* 1989; 46: 118-122.
27. Sato T, Isoyama T, Tanaka J, Jones RT, Cowley RA, Trump BF. The pathophysiology of septic shock: changes in hemodynamics in rats following live *E. coli* injection. An application of the thermodilution method for measurement of cardiac output. *Adv Shock Res* 1982; 7: 25-34.
28. Pass LJ, Schloerb PR, Pearce FJ, Drucker WR. Cardiopulmonary response of the rat to gram-negative bacteremia. *Am J Physiol* 1984; 246: H344-H350.
29. Ahrenholz DH, Simmons RL. Fibrin and peritonitis I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 1980; 88: 41-47.
30. Oderdonk AB, Weinstein WM, Sullivan NM, Gorbach SL. Experimental intraabdominal abscesses in rats: quantitative bacteriology of infected animals. *Infect Immun* 1974; 10: 1256-1259.
31. Dehring DJ, Wismar BL. Intravascular macrophages in pulmonary capillaries of man. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1027-1029.
32. Mustard RA, Fisher J, Hayman S, Matlow A, Mullen JBM, Odumeru J, Roomi MW, Scouten BD, Swanson HT. Cardiopulmonary responses to *Pseudomonas* septicemia in swine: an improved model of the adult respiratory distress syndrome. *Lab Anim Sci* 1989; 39: 37-43.
33. Hinshaw LB. Application of animal shock models to the human. *Circ Shock* 1985; 17: 205-212.
34. Simon GL, Galfand GA, Connolly RA, O'Donnell TF, Gorbach SL. Experimental *Bacteroides fragilis* bacteremia in a primate model: evidence that *Bacteroides fragilis* does not promote the septic shock syndrome. *J Trauma* 1985; 25: 1156-1162.
35. Schlag G, Redl H, Hallström S, Radmore K, Davies J. Hyperdynamic sepsis in baboons: I. Aspects of hemodynamics. *Circ Shock* 1991; 34: 311-318.
36. Lang CH, Bagby GJ, Bornside GH, Vial LJ, Spitzer JJ. Sustained hypermetabolic sepsis in rats: characterization of the model. *J Surg Res* 1983; 35: 201-210.

37. Weinstein WM, Onderdonk AB, Barlett JG. Experimental intraabdominal abscesses in rats. Development of an experimental model. *Infec Immun* 1974; 10: 1250-1255.
38. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, McVittie TJ, Conklin JJ, Parrillo JE. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78: 259-70.
39. Fink MP, MacVittie TJ, Casey LC. Inhibition of prostaglandin synthesis restores normal hemodynamics in canine hyperdynamic sepsis. *Ann Surg* 1984; 200: 619-626.
40. Natanson C, Danner RL, Fink MP, MacVittie TJ, Walker RI, Conklin JJ, Parrillo JE. Cardiovascular performance with *E. Coli* challenges in a canine model of human sepsis. *Am J Physiol* 1988; 254: H558-H564.
41. Wichterman K, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock- a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189-201.
42. Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 1990; 49: 186-196.
43. Redl H, Bahrami S, Schlag G, Traber DL. Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Inmunobiol.* 1993; 187: 330-345.
44. Fink MP, Kaups KL, Wang H, Rothschild HR. Maintenance of superior mesenteric arterial perfusion prevents increased intestinal mucosal permeability in endotoxic pigs. *Surgery* 1991; 110: 153-160.
45. Wilson MA, Chou MC, Spain DA, Downard PJ, Quian Q, Cheadle WG, Garrison RN. Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. *J Trauma* 1996; 41: 622-627.
46. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock. A review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189-201.
47. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, Calhoun MC, Kane JP, Feingold KR, Rapp JH. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1995; 182: 267-272.
48. Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of β -adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 1996; 270: R254-R263.
49. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Alterations of ex vivo vascular reactivity in intraperitoneal sepsis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 786-793.
50. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Endothelium-dependent relaxation is depressed at the macro and microcirculatory levels during sepsis. *Am J Physiol* 1995; 269: R988-R994.
51. Martin CM, Sibbald WJ. Modulation of hemodynamics and organ blood flow by nitric oxide synthase inhibition is not altered in normotensive, septic rat. *Am Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1539-1544.
52. Fox GA, Paterson NAM, McComark DG. Cyclooxygenase inhibition and vascular reactivity in a rat model of hyperdynamic sepsis. *Am J Physiol* 1994; 267: H1377-H1382.
53. Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 931-937.
54. Farquhar I, Martin CMM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996; 61: 190-196.
55. Goldfarb RD, Glock D, Kumar A, McCarthy RJ, Mei J, Guynn T, Matushek M, Trenholme G, Parrillo JE. A porcine model of peritonitis and bacteremia simulates human septic shock. *Shock* 1996; 6: 442-451.
56. Arvidsson D, Almquist P, Haglund U. Effects of Positive end-expiratory pressure on splanchnic circulation and function in experimental peritonitis. *Arch Surg* 1991; 126: 631-636.
57. Fox GA, Berstein A, Lam C, Neal A, Rutledge FS, Inman K, Sibbald WJ. Hematocrit modifies the circulatory control of systemic and myocardial oxygen utilization in septic
58. Walker JF, Cumming AD, Lindsay RM, Solez K, Linton AL. The renal response produced by nonhypotensive sepsis in a large animal model. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 88-97.
59. Cumming AD, Nimmo GR. Hemodynamic, renal and hormonal actions of aprotinin in an ovine model of septic shock. *Crit Care Med* 1992; 20: 1134-1139.
60. Hersch M: Gnidec AA, Bersten AD, Troster M, Rutledge FS, Sibbald WJ. Histologic and ultrastructural changes in nonpulmonary organs during early hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1990; 107: 397-410.
61. Fox GA, Lam CJ, Darragh WB, Neal AM, Inman KJ, Rutledge FS, Sibbald WJ. Circulatory sequelae of administering CPAP in hyperdynamic sepsis are time dependent. *J Appl Physiol* 1996; 81: 976-984.
62. Burchard KW, Simms HH, Robinson A, DiAmico R, Gann DS. Hypocalcemia during sepsis

- Relationship to resuscitation and hemodynamics. *Arch Surg* 1992; 127: 265- 272.
63. Barke RA, Birkliid S, Chapin RB, Roy S, Brady PS, Brady LJ. The effect of surgical treatment following peritoneal sepsis on hepatic gene expression. *J Surg Res* 1996; 60: 101-106.
 64. Wilkins TD, Walker CB, Nitzan D, Salyers AA. Experimental infections with anaerobic bacteria in mice. *J Infect Dis* 1977; 135: S13-S17.
 65. Kresta A, Shek PN, Odumeru J, Bohnen JMA. Distribution of free and liposome-encapsulated Cefoxitin in experimental intra-abdominal sepsis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 779-783.
 66. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie TJ, Gorbach SL. Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal sepsis. *J Infect Dis* 1975; 132: 282-286.
 67. DeMarsh PL, Wells GI, Lewandowski TF, Frey CL, Bhatnagar PK, Ostovic EJR. Treatment of experimental gram-negative and gram-positive bacterial sepsis with the hemoregulatory peptide SK&F 107647. *J Infect Dis* 1996; 173: 203-211.
 68. Remick D, Manohar P, Bolgos G, Rodriguez J, Moldawer L, Wollenberg G. Blockade of tumor necrosis factor reduces lipopolysaccharide lethality, but not the lethality of cecal ligation and puncture. *Shock* 1995; 4: 89- 95.
 69. Hotchkiss RS, Karl IE. Calcium: A regulator of the inflammatory response in endotoxemia and sepsis. *New Horiz* 1996; 4: 58-71.
 70. Aranow JS, Zhuang J, Wang H, Larkin V, Smith M, Fink MP. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase prolongs survival in a rat model of bacterial peritonitis: Comparison with two nonselective strategies. *Shock* 1996; 5: 116-121.
 71. Cameron EM, Zhuang J, Nenconi MJ, Phipps R, Fink MP. Dantrolene, an inhibitor of intracellular calcium release, fails to increase survival in a rat model of intraabdominal sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 1537-1542.
 72. Donnenberg MS: Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature* 2000; 406: 768-774.
 73. Whang EE, Dunn JC, Mahanty H, McFadden DW, Zinner MJ, Ashley SW. Endotoxin inhibitor prevents sepsis-induced alterations in intestinal ion transport. *Am J Surg* 1996; 172: 341-344.
 74. Refsum SE, Halliday MI, Campbell G, McCaigue M, Rowlands BJ, Boston VE. Modulation of TNF α and IL-6 in a peritonitis model using Pentoxifylline. *J Ped Surg* 1996; 31: 928-930.
 75. Wang P, Ba ZF, Reich SS, Zhou M, Holme KR, Chaudry IH. Effects of nonanticoagulant heparin on cardiovascular and hepatocellular function after hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1996; 270: H1294-H1302.
 76. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095-1100.
 77. Marshall JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? *Intensive Care Med* 2000; 26: S75-S83.
 78. Marshall JC. Such stuff as dreams are made of: mediator-directed therapy in sepsis. *Nature Drug Discovery* 2003; 2: 391-405.
 79. Opal S, Laterre PF, Abraham E, Francois B, Wittebole X, Lowry S, Dhainaut JF, Warren B, Dugernier T, Lopez A, Sanchez M, Demeyer I, Jauregui L, Lorente JA, McGee W, Reinhart K, Kljucar S, Souza S, Pribble J. Trial of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Severe Sepsis Investigators. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med* 2004; 32: 332-341.
 80. Lorente JA, Marshall JC. Can pre-clinical models predict the effects of anti-TNF therapy in sepsis? (2005, manuscrito en preparación).
 81. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur FD, Miller M, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 2173-2182.
 82. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis. A phase III double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The IL-1 Receptor Antagonist Study Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 115-124.
 83. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo/controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271: 1836-1843.

84. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human Activated Protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
85. Garcia-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, Garcia-Frade LJ, Alvarado R, Arevalo JM, Navarro JL, Esteban A. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res* 1998; 89: 59-64.
86. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-1542.
87. Levi M. Sepsis and the coagulation system. *Advances in Sepsis* 2000; 1: 16-22.
88. Garcia-Frade LJ, Lorente JA, Garcia-Avello A, de Pablo R, Landin L. Plasminogen activator inhibitor-1 levels determine the profibrinolytic response in disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1992; 41: 303-304.
89. Warren BL, Eid A, Singer P et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-1879.
90. Dhainaut JF, Yan SB, Margolis BD, Lorente JA, Russell JA, Freebairn RC, Spapen HD, Riess H, Basson B, Johnson G 3rd, Kinasevitz GT; PROWESS Sepsis Study Group. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. *Thromb Haemost.* 2003; 90: 642-53.
91. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-925.
92. Landin L, Lorente JA, Renes E, Canas P, Jorge P, Liste D. Inhibition of nitric oxide synthesis improves the vasoconstrictive effect of noradrenaline in sepsis. *Chest.* 1994; 106: 250-256.
93. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med.* 1993; 21: 1287-1295.
94. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28: 37-52.
95. Lorente JA, Tejedor C, Delgado MA, Fernandez-Segoviano P, Jara N, Tobalina R, Rodriguez-Corcós A, Moscoso A, Esteban A. Hemodynamic, biochemical and morphological changes induced by aminoguanidine in normal and septic sheep. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1670-1680.
96. Lorente JA, Delgado MA, Tejedor C, Mon E, Hervás M, Pascual T, Fernández-Segoviano P, Rieppi G, Soler A, Ayuso D, Esteban A. Modulation of systemic hemodynamics by exogenous L-arginine in normal and bacteremic sheep. *Crit Care Med* 2000; 27: 2474-2479.
97. Lorente JA, Tejedor C, Fernández-Segoviano P, Delgado MA, Tobalina R, Mon E, et al. Interaction between exogenous purified hemoglobin and the low molecular weight glutathione in the regulation of vascular tone in normal and septic pigs. *Crit Care Med* 2002; 30: 2493-2495.
98. Lorente JA, Landin L, Renes E, De Pablo R, Jorge P, Rodena E, Liste D. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 759-767.
99. Lorente JA, Landin L, Canas P, Delgado MA, Albaya A, Renes E, Jorge P, Liste D. Effects of nitric oxide synthase inhibition on the cardiovascular response to low output shock. *Crit Care Med* 1996; 24: 482-487.
100. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzappel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, Grover R. 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; 32: 21-30.
101. Dreyfuss D, Basset G, Soler P et al. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-884.
102. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
103. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-1308.
104. Freise H, Brückner UB, Spiegel HU. Animal models of sepsis. *J Invest Surg* 2001; 14: 195-212.
105. Esmon CT. Why do animal models of sepsis (sometimes) fail to mimic human sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: S219-S222.

Natalia Ramos, Fundación de Investigación Biomédica
José A. Lorente Balanza, Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario de Getafe, Madrid
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Mayo 2005.

Palabras clave: Sepsis, Shock séptico, Modelos experimentales.

Busque en REMI con Google:

[Envía tu comentario para su publicación](#)

© REMI, [http:// remi.uninet.edu](http://remi.uninet.edu)

[webmaster: remi@uninet.edu](mailto:webmaster:remi@uninet.edu)
última modificación: 15/05/2005