

El cerebro en la sepsis

En la era moderna de la sepsis muchos paciente sobreviven en el corto plazo y son dados de alta. La evidencia sugiere que muestran secuelas neurológicas a largo plazo, en especial del tipo cognitivo. Relaciones entre la disfunción cerebral aguda, la estructura cerebral y los resultados.

Antecedentes

"1 de cada 5 pacientes muere dentro del primer mes de la sepsis"

La sepsis—una infección que se complica y evoluciona con disfunción orgánica inducida por la inflamación sistémica o la hipoperfusión tisular—es un gran desafío para los médicos de todo el mundo debido al aumento incontrolable de su incidencia anual, grandes lagunas en la comprensión de su fisiopatología, repetidos fracasos en el desarrollo de tratamientos específicos e importantes secuelas a largo plazo cuando el pacientes sobreviven.

Independientemente del grado de desarrollo, ingresos, productos y ubicación geográfica de un país, como así de la definición utilizada, la sepsis afecta a unas 100 personas cada 100.000. Los que más riesgo tienen de desarrollar sepsis son los hombres y las personas de raza no blanca o con comorbilidades crónicas.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI), aproximadamente 1 de cada 5 pacientes muere dentro del primer mes de la sepsis, 2 veces más que los pacientes sin infección. La sepsis sigue causando la muerte de los pacientes una vez dados de alta de la UCI y del hospital, con tasas de mortalidad, 1 año después del alta hospitalaria, que llegan casi al 40% y al 80% luego de los 5 años.

La sepsis puede provocar complicaciones neurológicas como paresias y deterioro cognitivo adquiridos en la UCI, con discapacidades funcionales y posteriormente, mala calidad de vida. Las secuelas neurológicas contribuyen al exceso de mortalidad a largo plazo que se produce después de la sepsis. Debido a la creciente incidencia de sepsis, la elevada prevalencia de complicaciones cognitivas podría traducirse en un

aumento sustancial de la proporción de personas con discapacidad y por lo tanto podría ser una carga sin precedentes para los sistemas de salud de todo el mundo. La creciente evidencia de que la sepsis puede conducir al **deterioro cognitivo** crónico probablemente genere nuevas hipótesis sobre la fisiopatología que subyace a enfermedad de Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas en general.

Mecanismos

El sistema nervioso central representa un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis durante el estrés, principalmente a través del sistema nervioso autónomo y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las respuestas inapropiadas del cerebro podrían favorecer la aparición de inestabilidad cardiovascular, trastornos metabólicos y un estado **proinflamatorio** sostenido, que a su vez podría dañar al cerebro en forma irreversible. Por otra parte, varias intervenciones en la UCI podrían **exacerbar** las lesiones cerebrales, tanto en forma directa como indirecta.

Daño cerebrovascular

Las variaciones bruscas de la presión arterial sistémica son frecuentes durante la fase inicial de la sepsis e incluyen el colapso cardiovascular que alterna con aumentos bruscos de la presión arterial, lo que puede ser exacerbado por la infusión de catecolaminas exógenas. Este estado cardiovascular caótico favorece la aparición de lesiones isquémicas o hemorrágicas cerebrales.

En estudios post mortem, el **shock séptico** se asoció con una elevada prevalencia de neuronas isquémicas y hemorragia, especialmente en áreas susceptibles a la hipotensión y la hipoxia como el cuerno de Ammon del hipocampo. Estas lesiones también se relacionan con **coagulopatía** intravascular diseminada asociada a la sepsis. Del mismo modo, los hallazgos de los estudios por imágenes de grupos seleccionados de pacientes con sepsis y examen neurológico anormal han demostrado múltiples infartos cerebrales en 1 cada 3 pacientes.

En una gran cohorte de pacientes con sepsis tratados con **catecolaminas**, el 2% tuvo accidente cerebrovascular (ACV) y el 1%

sufrió el sangrado en el sistema nervioso central durante la estancia hospitalaria y hasta 90 días después del alta.

Los resultados de un estudio basado en registros de salud electrónicos, de más de 3 millones de adultos hospitalizados en California mostró que el 11% d los pacientes que desarrolló ACV durante su hospitalización tuvo sepsis, resultando en una relación de riesgo ajustada de ACV de reciente comienzo asociado a la sepsis de 6.0. El riesgo de ACV asociado a la sepsis fue **4 veces** superior en los pacientes con **fibrilación auricular** de reciente comienzo que en aquellos con o sin fibrilación auricular preexistente.

En otro estudio, el 5,3% de los sobrevivientes de la sepsis que tuvieron una fibrilación auricular de reciente comienzo durante la fase aguda, tuvieron ACV isquémico en los 5 años posteriores al alta hospitalaria. Sin embargo, es probable que la prevalencia exacta de estos eventos en los pacientes con sepsis esté subestimada.

Sumado a la **inestabilidad hemodinámica** sistémica, la aparición nueva de **embolismo** cardíaco relacionado con la arritmia y la activación endotelial relacionada afectan el flujo sanguíneo de la microcirculación cerebral podría también contribuir al ACV en la sepsis. Este daño cerebrovascular podría provocar una secuela neurológica a largo plazo, particularmente la declinación de la función cognitiva.

Por ejemplo, en los pacientes sometidos a operaciones cardíacas de reparación o reemplazo valvular, se observó deterioro cognitivo 6 semanas después de la operación, posiblemente precedido por infartos cerebrales no manifiestos, que pueden detectarse en la resonancia magnética ponderada por difusión. La hemorragia cerebral tenue en los pacientes que murieron por shock séptico podría simular el síndrome de microhemorragias cerebrales asociado a la declinación progresiva de la función cognitiva.

Trastornos metabólicos

El sello distintivo de la sepsis e es la **desregulación metabólica** e incluye hipoxia, hiperglucemia, hiperuremia, aumento de los niveles de varios aminoácidos e hiperamonio. El grado de alteración metabólica podría equivaler al de la disfunción cerebral en la sepsis.

En los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, la presión de oxígeno arterial inicial baja se asocia con un riesgo posterior de disminución de la capacidad cognitiva. Los compuestos de **guanidina** como la creatinina, guanidina, ácido guanidinasuccínico y metilguanidinas podrían explicar, al menos en parte, el efecto neurotóxico urémico. Específicamente, los compuestos de guanidina podrían activar los receptores del N-metil-D-aspartato e inhibir los receptores γ -aminobutíricos. En los roedores se han medido concentraciones plasmáticas elevadas de estos metabolitos después de la endotoxemia, y en el cerebro después de la ligadura cecal y la sepsis inducida por pinchazos. Estos compuestos podrían desencadenar la apoptosis de los astrocitos y la microglía, lo que podría favorecer el deterioro cognitivo y la demencia.

La acumulación de **glucosa** en el tejido cerebral durante la sepsis también podría contribuir a la apoptosis celular y activar el estrés oxidativo y la metaloproteinasa de la matriz, y posteriormente inducir cambios crónicos en la función e integridad de la barrera hematoencefálica.

En un análisis retrospectivo de 74 sobrevivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda que estuvieron internados en UCI, 1 año después del alta hospitalaria se observó un deterioro cognitivo significativamente asociado al grado de hiperglucemia inducida. En los supervivientes de la UCI quirúrgica, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia se asociaron con una disminución llamativa y persistente de la función cognitiva.

Inflamación cerebral

La inflamación cerebral es una complicación común de la sepsis. Los mediadores inflamatorios, incluyendo los patrones moleculares de los patógenos invasores (PMPI) y los patrones moleculares asociados al daño (PMAD) podrían activar importantes áreas del cerebro, particularmente las que se hallan dentro del sistema límbico, del eje hipotálamo-hipofisario, y del tronco cerebral, para contrarrestar las respuestas neuroendocrinas. Estas áreas están protegidas por la barrera hematoencefálica, y los mediadores inflamatorios son transportados mediados en el cerebro a través de diferentes rutas.

Una de ellas es la denominada **reflejo modulador** inmuno autonómico, por el cual las terminaciones nerviosas de las vías nerviosas autonómicas

aferentes que expresan receptores PMPI y PMAD detectan la amenaza en el sitio de la infección. Esta vía aferente conecta a varios núcleos del tronco cerebral, en particular el núcleo solitario y el locus coeruleus, tiene proyecciones neuronales a las células paraventriculares y supraópticas dentro del hipotálamo, y conexiones no anatómicas con el sistema límbico, en particular la amígdala y el hipocampo.

Las fibras autonómicas eferentes modulan periféricamente a la mayor parte de los componentes del **inflammasoma** (un complejo multiproteico cuya composición depende de la causa de la activación de la inmunidad innata)—por ejemplo, la estimulación del nervio vago **previene** la inflamación sistémica inducida por endotoxinas y citocinas

Otra ruta implica a mediadores inflamatorios circulantes que entran en el cerebro a través de áreas que fisiológicamente carecen de una barrera hematoencefálica, principalmente los órganos que circundan los ventrículos, y posiblemente cruzan activamente la barrera hematoencefálica mediante transportadores específicos. Estos mediadores se difunden en las regiones profundas del cerebro y son reconocidos por los receptores PAMP y PAD expresados por las neuronas y las células gliales en diferentes partes del sistema límbico, noradrenérgico y vasopresinérgico y el sistema hipotalámico hipofisario.

La potenciación de las concentraciones de citocinas en la sangre y entre la sangre y el cerebro podría ser un regulador importante del transporte de citocinas a través de la barrera hematoencefálica. Este tráfico organizado de mediadores inflamatorios en el cerebro permite una señalización cerebral adecuada para el control local, periférico y sistémico de la inflamación, al mismo tiempo que previene del daño neuronal.

La inflamación sistémica excesiva o sostenida que se ha observado durante la sepsis puede interrumpir la barrera hematoencefálica y posteriormente el flujo sanguíneo del cerebro con moléculas proinflamatorias. Esta **ruptura de la barrera hematoencefálica** invariablemente ha sido observada en animales pequeños y grandes con sepsis, y se ha sugerido que también puede suceder en los seres humanos.

Los trastornos metabólicos y varios mediadores inflamatorios contribuyen a las pérdidas a través de la barrera hematoencefálica facilitando el transporte activo y la interrupción de las uniones estrechas. El sistema del complemento, particularmente la anafilatoxina C5a —el

receptor expresado por los astrocitos y en menor medida por las células endoteliales en respuesta a la inflamación —probablemente representa un papel importante en las pérdidas por la barrera hematoencefálica interrumpida asociadas a la sepsis.

La metaloproteinasa de la matriz escinde el colágeno en la matriz extracelular del plexo coroideo, resultando en un aumento de la permeabilidad de la barrera. Asimismo, en un modelo de sepsis en ratas, las metaloproteinasas 2 y 9 de la matriz contribuyeron a alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, mientras que su bloqueo específico protegió a los animales de la inflamación cerebral y el deterioro cognitivo.

Junto con la anafilotoxina C3, la anafilotoxina C5a (es decir, la vía del complemento alternativa) contribuye a regular la activación microglial durante la endotoxemia. La sepsis se asocia con una activación sostenida e importante de los astrocitos y las células microgliales. En la actualidad se cree que después del alta hospitalaria es posible que los sobrevivientes de la sepsis tengan concentraciones persistentemente elevadas de **mediadores proinflamatorios** circulantes. Es posible que estos supervivientes puedan también tener un estado **neuroinflamatorio** persistente, que cada vez parece preceder a los trastornos neurodegenerativos, como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Los investigadores de un gran estudio de cohorte de pacientes de 45 a 69 años seguidos durante 10 años demostraron la asociación entre el aumento de los mediadores proinflamatorios circulantes—es decir, la interleucina 6 y la proteína C reactiva—y la disminución de la función cognitiva.

Tanto el edema vasogénico como el citotóxico afectan sobre todo al sistema límbico, específicamente al hipocampo y la amígdala. La óxido nítrico sintasa 2 inducible se expresa en exceso en estas áreas y favorece la apoptosis celular y el estrés oxidativo. Por otra parte, los ratones con deficiencia del gen de la óxido nítrico sintasa 2 inducible parecen estar protegidos de la neuroinflamación inducida por la endotoxina, las alteraciones sinápticas, y el deterioro cognitivo. Del mismo modo, los animales con restricciones genéticas o farmacológicas de la (NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato-oxidasa) de tipo 2 están protegidos específicamente del estrés oxidativo a nivel del hipocampo y no desarrollan secuelas cognitivas después de la peritonitis

fecal. Además de la formación de peroxinitrito, el estrés oxidativo podría alterar la función mitocondrial.

En última instancia, dicen los autores, los procesos discutidos anteriormente pueden llevar a la muerte o disfunción de las neuronas. La sepsis se ha asociado con cambios importantes en varias vías reguladoras de la función neuronal, incluyéndolos los β -adrenérgicos, los receptores del ácido γ -aminobutírico y el sistema colinérgico.

En las ratas, el deterioro cognitivo se asoció a la reducción de la inervación colinérgica. En los pacientes críticos, el **delirio** puede deberse en parte a un desequilibrio entre la neurotransmisión dopaminérgica y colinérgica, y podría mejorarse mediante el tratamiento con agonistas del ácido γ -aminobutírico, como las benzodiazepinas. Durante la sepsis ocurren varios factores de riesgo de delirio, incluyendo el aumento de los aminoácidos neurotóxicos, la insuficiencia en las funciones hepática y renal, las alteraciones electrolíticas y la administración de antibióticos (por ej., β -lactámicos).

Finalmente, el deterioro cognitivo podría estar precedido por una **axonopatía**. La resonancia magnética cerebral permitiría caracterizar la inflamación y las lesiones vasculares que podrían desencadenar el desarrollo de los trastornos degenerativos pos sepsis.

Relaciones entre la disfunción cerebral aguda, la estructura cerebral y los resultados



Manifestaciones clínicas

Las **manifestaciones clínicas** del deterioro cognitivo pueden presentarse en la fase inicial de la sepsis, la recuperación de la fase inicial o tardíamente, después del alta hospitalaria.

La **fase aguda** de la sepsis se caracteriza por el denominado "**comportamiento de enfermo**", que es un síndrome adquirido evolutivamente que predispone a la inacción y permite al huésped centrarse en la lucha contra la infección. Este síndrome típicamente incluye:

- aislamiento social
- ansiedad
- anorexia

- pérdida de peso corporal
- hipersomnolia o somnolencia
- retraso psicomotor
- fatiga
- incapacidad para los cálculos y para la concentración
- desregulación de la temperatura corporal

Estas manifestaciones clínicas coinciden con el predominio de la **neuroinflamación** dentro del eje hipotálamo-hipofisario que controla la temperatura del cuerpo, la ingesta, la bebida y el metabolismo energético, y dentro del hipocampo (implicado en la conversión de la memoria a corto y largo plazo) y la amígdala (implicada en el comportamiento relacionado con la recompensa y el miedo, y en la función social). En los pacientes de las UCI, este síndrome suele estar **enmascarado** por el uso de la sedación y la ventilación mecánica durante el tratamiento inicial de la sepsis. En la fase aguda, los cambios en la función cerebral pueden estar evidenciados por la alteración de la conciencia, el delirio y rara vez por convulsiones o movimientos motores anormales.

En un estudio prospectivo de una cohorte, de 222 pacientes con shock séptico, las investigaciones identificaron a 71 de ellos con examen neurológico anormal que incluyó delirio (49%), coma (46%), déficit focal (18%) y convulsiones (10%).

En los pacientes con sepsis **sedados**, la evaluación de los reflejos del tronco cerebral puede ayudar a caracterizar las lesiones cerebrales. Específicamente, los pacientes con sepsis y abolición de las respuestas oculocefálicas tienen un riesgo muy elevado de desarrollar estados mentales alterados.

Los estudios electrofisiológicos han demostrado una amplia gama de anormalidades expresadas por ondas lentas, ondas theta, ondas trifásicas o complejos ráfaga-supresión, descargas epileptiformes periódicas y convulsiones electroencefalográficas, relacionadas con la gravedad de la enfermedad.

En un estudio de observación prospectivo de shock séptico, la actividad electroencefalográfica maligna se asoció con lesiones isquémicas y leucoencefalopatía cerebral difusa en la resonancia magnética. Seis meses después del alta, las manifestaciones radiológicas observadas en la fase aguda de la sepsis precedieron a la alteración de la función cognitiva.

La Información sobre la función cognitiva de los pacientes que sobrevivieron a la sepsis sigue siendo escasa.

Estudios de sobrevivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluyendo muchos pacientes con sepsis, han informado que **1 año** después del alta hospitalaria se observaron cambios en las funciones cognitivas en el 25 a 45% de los pacientes.

Los hallazgos de un estudio de un solo centro anidado dentro del ensayo ABC (un ensayo multicéntrico aleatorizado que evaluó un protocolo para la sedación y el destete de la ventilación mecánica en una gran población de UCI) mostró una prevalencia de deterioro cognitivo del 79% a los 3 meses de haber estado en UCI y del 71% al año después del alta de la UCI.

Un gran estudio de cohorte con datos de registros de salud electrónicos se evaluó el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo según a la trayectoria de pacientes en UCI con y sin sepsis. En comparación con su estado cognitivo antes de la sepsis, los sobrevivientes de sepsis mostraron un aumento de 3 la posibilidad de desarrollar deterioro cognitivo moderado a grave. Este efecto negativo en las trayectorias de los pacientes no fue observado en los pacientes hospitalizados sin sepsis.

Efectos similares han sido observados en pacientes con neumonía en estado crítico. Investigadores de un estudio mostraron que, por un lado, los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor riesgo de adquirir neumonía, y por otro, los pacientes sin antecedentes de trastornos cognitivos con neumonía eran más propensos a tener un puntaje anormal en el Mmini-Mental Test. Estos hallazgos sugieren una interacción entre la infección grave y la función cerebral.

Los pocos estudios disponibles que han evaluado la función neuropsicológica han utilizado métodos variables integrales y avanzados como las entrevistas basadas en la escala Teng Modified Mini-Mental State (3MS), el Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, la Repeatable Battery for el Assessment of Neuropsychological Status y el Trail Making Test Part B. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios han mostrado una consistente prevalencia de deterioro cognitivo.

Las complicaciones neurobiológicas a largo plazo luego de la sepsis se asociaron con lesiones cerebrales, las que pueden ser focales o difusas, con daño de las estructuras cerebrales. Las manifestaciones clínicas suelen afectar la **fluidez verbal y mnésica** y la **atención**, mientras que

la construcción visuoespacial puede quedar preservada. También podrían estar alteradas las funciones ejecutivas.

El riesgo y grado de deterioro cognitivo no tienen relación con la edad y las comorbilidades, las complicaciones psiquiátricas, las actividades físicas ni la gravedad de la enfermedad o el uso de sedantes o analgésicos. La presencia y duración del delirio durante la fase crítica de la enfermedad y la reducción del volumen cerebral, medida por su relación con los ventrículos en la resonancia magnética, son predictores importantes del deterioro cognitivo, 1 año después del alta de la UCI:

En los supervivientes de la sepsis también se han observado reducciones asimétricas de los volúmenes del hipocampo, cualitativa y cuantitativamente relacionadas con la función cognitiva. Hay pocos datos del resultado final en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la sepsis, como tampoco se sabe si estos pacientes finalmente retoman su función cognitiva normal. El deterioro cognitivo ha sido reconocido hasta 5 años después del alta hospitalaria. La relación causal entre la sepsis y el comienzo de la demencia sigue siendo desconocida. Por ejemplo, la asociación bidireccional entre la neumonía y el deterioro cognitivo podría deberse a una alteración bulbar subyacente no diagnosticada, la cual es una condición común de los trastornos neurodegenerativos.

Opciones terapéuticas

Intervenciones inespecíficas

La optimización del manejo inicial de los pacientes con sepsis previene las lesiones cerebrales y la subsecuente declinación de la función cognitiva. La implementación apropiada de las guías actualizadas para la campaña *Surviving Sepsis* consiguió a una reducción importante de la mortalidad a corto y largo plazo. Hasta ahora no se han evaluado los beneficios potenciales de la implementación de esas guías para el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

Los hallazgos de un ensayo de casos y controles de un solo centro, que utilizó datos de salud registrados electrónicamente indican que el control apropiado de la glucemia y especialmente la prevención de la hipoglucemia y del riesgo de variaciones rápidas de la glucosa sanguínea podrían reducir el riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo.

En un estudio aleatorizado de 79 niños críticamente enfermos de un solo centro que fueron enrolados durante 4 años no halló diferencias en cuanto a la inteligencia y la función cognitiva entre los que fueron sometidos al control estricto de la glucosa y los que recibieron la atención habitual. Sin embargo, los niños del grupo intervenido tuvieron significativamente más episodios de hipoglucemia que los del grupo control.

En un estudio auxiliar de un estudio multicéntrico que fue realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el mantenimiento perioperatorio de la glucemia normal redujo significativamente el riesgo de deterioro de la función mnésica a corto y largo plazo. Se necesitan más estudios para apoyar la hipótesis de la asociación de la función cognitiva con la preservación de la glucosa en sangre en los pacientes con sepsis internados en UCI. El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa podría evitar el deterioro cognitivo a través de la reducción del estrés oxidativo y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Del mismo modo, la **oxigenoterapia** podría evitar la isquemia y la apoptosis de las neuronas y las células gliales y favorecer la recuperación de la integridad de la barrera hematoencefálica. La guía para la campaña *Surviving Sepsis* recomienda que inicialmente los pacientes deben ser reanimados con un bolo intravenoso de **crystaloides** y probablemente deban evitarse los líquidos hipoosmóticos, con el fin de prevenir el edema cerebral adicional.

En los pacientes con **ventilación mecánica** internados en UCI, la aplicación sistemática de una estrategia que combina los protocolos de interrupción de la sedación y de la ventilación mecánica **no impidió** el deterioro cognitivo después de 3 meses o 1 año de seguimiento. Estos hallazgos están de acuerdo con la falta de correlación entre el uso de sedantes y analgésicos y los trastornos cognitivos, 1 año después del alta hospitalaria.

Tratamientos específicos

Aunque en la práctica de rutina se puede aplicar el tratamiento inespecífico, se pueden hacer varias intervenciones que evitarían el deterioro cognitivo relacionado con la sepsis, atenuando la neuroinflamación inicial y la extendida.

Primero, algunos tratamientos restaurarían la integridad de la barrera hematoencefálica. Por un lado, los fármacos **bloqueantes β** pueden modular la permeabilidad y la función de la barrera hematoencefálica, por la acción directa sobre las células endoteliales cerebrales y la inhibición de la metaloproteinasa de la matriz .

Por otra parte, en los cerdos con edema cerebral inducido por peritonitis fecal, el tratamiento con un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 redujo significativamente la ruptura de la barrera hematoencefálica, a través de efectos directos sobre las concentraciones intracelulares de AMP cíclico y efectos indirectos que reducen la carga de citocinas.

Se ha demostrado que varios fármacos mejoran la integridad de la barrera y la función de diversas lesiones cerebrales, como la **eritropoyetina** en la malaria cerebral, las inmunoglobulinas intravenosas en el ACV isquémico, la hemina (un inductor de la hemooxigenasa 1) en la lesión cerebral traumática y la hidrocortisona en las injurias cerebrales inducidas por las citocinas. Los efectos de estos tratamientos sobre las pérdidas a través de la barrera hematoencefálica y el deterioro cognitivo inducidos por la sepsis siguen en el terreno de lo desconocido.

En segundo lugar, las intervenciones para activar las células de la microglía, en particular en el hipocampo y otras áreas del sistema límbico o en el eje hipotálamo hipofisario podrían afectar favorablemente la función cognitiva. En los ratones con desafío de endotoxina, el pretratamiento con un antagonista del receptor de la interleucina 1 atenúa la gliosis del hipocampo y genera una importante mejoría en la función cognitiva posterior, que es independiente de la señalización de la vía de la HMGB1 (proteína B1 del grupo de alta movilidad).

Los ratones con sepsis inducida por peritonitis fecal y encefalopatía, el tratamiento con apocinina—un antagonista selectivo de la NADPH oxidasa tipo 2— durante la fase aguda de la sepsis regula hacia abajo el estrés oxidativo y la activación glial dentro del hipocampo y previene el deterioro cognitivo secundario. La inhibición selectiva de la vía alternativa del complemento con el anticuerpo antifactor B monoclonal 1379 ha demostrado que reduce significativamente la neuroinflamación y posteriormente mejora la función cognitiva. El tratamiento con un recombinante de la anafilotoxina C5a ofrece neuroprotección al mejorar la toxicidad del glutamato. En las ratas con trauma y sepsis se ha comprobado que la minociclina puede atenuar la activación de la microglía en el hipocampo, pero este efecto no se traduce en la prevención

del deterioro cognitivo.

Los investigadores de un estudio experimental observaron que en las ratas con ligadura cecal y sepsis inducida por pinchazos, el tratamiento con minociclina atenuó los daños cerebrales y mejoró la función cognitiva a largo plazo. Las desacetilasas de histonas, que modifican la estructura de la cromatina, interactúan con la transcripción de los genes. Tanto en los modelos de endotoxina y de peritonitis fecal, la inhibición de las desacetilasas de histonas induce una marcada supresión de la inflamación del hipocampo y la apoptosis de las neuronas, con efectos favorables en el aprendizaje espacial y la función mnésica. Hallazgos similares fueron observados en un estudio experimental con ácido valproico (un inhibidor de la desacetilasa de histona clase I)

Finalmente, en las ratas con ligadura cecal y sepsis inducida por pinchazos, el tratamiento con rivastigmina se asoció con conservación de la memoria. Sin embargo, posiblemente este fármaco se asocia con aumento de la mortalidad en los pacientes críticos con delirio.

Rehabilitación

El tratamiento físico y ocupacional podría reducir la aparición del delirio y la gravedad de la enfermedad neuropática. Los datos preliminares muestran que es factible que en la UCI se haga un tratamiento cognitivo que apunte a las funciones de la memoria ejecutiva.

En un estudio piloto, 20 supervivientes de UCI fueron asignados al azar a ambos programas, el de de rehabilitación física y de rehabilitación cognitiva, o al seguimiento convencional. Los pacientes del grupo experimental mostraron una mejoría de las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control. Otros estudios están evaluando los beneficios a largo plazo de esta terapia.

Implicancias para la práctica y la investigación

La evidencia disponible en la literatura está a favor el cribado de los sobrevivientes de sepsis, durante su estancia en la UCI y en el momento del alta hospitalaria, mediante la aplicación del test 3MS. En los pacientes con resultados anormales de este test se deberán hacer análisis más integrales utilizando, por ejemplo, el método *Battery for the Assessment for Neuropsychological Status*, con la probabilidad de ser derivado a clínicas de memoria para el seguimiento a largo plazo. Hasta el momento,

las opciones terapéuticas se limitan a optimizar el tratamiento inicial de los pacientes, en particular mediante la aplicación de la guía para la campaña Surviving Sepsis.

La investigación futura deberá aclarar la relación entre la sepsis y aparición de la demencia. Junto con la investigación traslacional, las intervenciones comerciales disponibles merecen ser analizadas mediante ensayos adecuados, ya que podrían restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica, reducir el estrés oxidativo y aliviar la activación microglial. Estos tratamientos pueden incluir la hidrocortisona, la minociclina, la eritropoyetina, la hemina, las inmunoglobulinas, o el recombinante C5a.

Antecedentes

"1 de cada 5 pacientes muere dentro del primer mes de la sepsis"

La sepsis—una infección que se complica y evoluciona con disfunción orgánica inducida por la inflamación sistémica o la hipoperfusión tisular—es un gran desafío para los médicos de todo el mundo debido al aumento incontrolable de su incidencia anual, grandes lagunas en la comprensión de su fisiopatología, repetidos fracasos en el desarrollo de tratamientos específicos e importantes secuelas a largo plazo cuando el pacientes sobreviven.

Independientemente del grado de desarrollo, ingresos, productos y ubicación geográfica de un país, como así de la definición utilizada, la sepsis afecta a unas 100 personas cada 100.000. Los que más riesgo tienen de desarrollar sepsis son los hombres y las personas de raza no blanca o con comorbilidades crónicas.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI), aproximadamente 1 de cada 5 pacientes muere dentro del primer mes de la sepsis, 2 veces más que los pacientes sin infección. La sepsis sigue causando la muerte de los pacientes una vez dados de alta de la UCI y del hospital, con tasas de mortalidad, 1 año después del alta hospitalaria, que llegan casi al 40% y al 80% luego de los 5 años.

La sepsis puede provocar complicaciones neurológicas como parestias y deterioro cognitivo adquiridos en la UCI, con discapacidades funcionales y posteriormente, mala calidad de vida. Las secuelas neurológicas

contribuyen al exceso de mortalidad a largo plazo que se produce después de la sepsis. Debido a la creciente incidencia de sepsis, la elevada prevalencia de complicaciones cognitivas podría traducirse en un aumento sustancial de la proporción de personas con discapacidad y por lo tanto podría ser una carga sin precedentes para los sistemas de salud de todo el mundo. La creciente evidencia de que la sepsis puede conducir al **deterioro cognitivo** crónico probablemente genere nuevas hipótesis sobre la fisiopatología que subyace a enfermedad de Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas en general.

Mecanismos

El sistema nervioso central representa un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis durante el estrés, principalmente a través del sistema nervioso autónomo y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las respuestas inapropiadas del cerebro podrían favorecer la aparición de inestabilidad cardiovascular, trastornos metabólicos y un estado **proinflamatorio** sostenido, que a su vez podría dañar al cerebro en forma irreversible. Por otra parte, varias intervenciones en la UCI podrían **exacerbar** las lesiones cerebrales, tanto en forma directa como indirecta.

Daño cerebrovascular

Las variaciones bruscas de la presión arterial sistémica son frecuentes durante la fase inicial de la sepsis e incluyen el colapso cardiovascular que alterna con aumentos bruscos de la presión arterial, lo que puede ser exacerbado por la infusión de catecolaminas exógenas. Este estado cardiovascular caótico favorece la aparición de lesiones isquémicas o hemorrágicas cerebrales.

En estudios post mortem, el **shock séptico** se asoció con una elevada prevalencia de neuronas isquémicas y hemorragia, especialmente en áreas susceptibles a la hipotensión y la hipoxia como el cuerno de Ammon del hipocampo. Estas lesiones también se relacionan con **coagulopatía** intravascular diseminada asociada a la sepsis. Del mismo modo, los hallazgos de los estudios por imágenes de grupos seleccionados de pacientes con sepsis y examen neurológico anormal han demostrado múltiples infartos cerebrales en 1 cada 3 pacientes.

En una gran cohorte de pacientes con sepsis tratados con **catecolaminas**, el 2% tuvo accidente cerebrovascular (ACV) y el 1% sufrió el sangrado en el sistema nervioso central durante la estancia hospitalaria y hasta 90 días después del alta.

Los resultados de un estudio basado en registros de salud electrónicos, de más de 3 millones de adultos hospitalizados en California mostró que el 11% de los pacientes que desarrolló ACV durante su hospitalización tuvo sepsis, resultando en una relación de riesgo ajustada de ACV de reciente comienzo asociado a la sepsis de 6.0. El riesgo de ACV asociado a la sepsis fue **4 veces** superior en los pacientes con **fibrilación auricular** de reciente comienzo que en aquellos con o sin fibrilación auricular preexistente.

En otro estudio, el 5,3% de los sobrevivientes de la sepsis que tuvieron una fibrilación auricular de reciente comienzo durante la fase aguda, tuvieron ACV isquémico en los 5 años posteriores al alta hospitalaria. Sin embargo, es probable que la prevalencia exacta de estos eventos en los pacientes con sepsis esté subestimada.

Sumado a la **inestabilidad hemodinámica** sistémica, la aparición nueva de **embolismo** cardíaco relacionado con la arritmia y la activación endotelial relacionada afectan el flujo sanguíneo de la microcirculación cerebral podría también contribuir al ACV en la sepsis. Este daño cerebrovascular podría provocar una secuela neurológica a largo plazo, particularmente la declinación de la función cognitiva.

Por ejemplo, en los pacientes sometidos a operaciones cardíacas de reparación o reemplazo valvular, se observó deterioro cognitivo 6 semanas después de la operación, posiblemente precedido por infartos cerebrales no manifiestos, que pueden detectarse en la resonancia magnética ponderada por difusión. La hemorragia cerebral tenue en los pacientes que murieron por shock séptico podría simular el síndrome de microhemorragias cerebrales asociado a la declinación progresiva de la función cognitiva.

Trastornos metabólicos

El sello distintivo de la sepsis es la **desregulación metabólica** e incluye hipoxia, hiperglucemia, hiperuremia, aumento de los niveles de varios aminoácidos e hiperamonio. El grado de alteración metabólica podría equivaler al de la disfunción cerebral en la sepsis.

En los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, la presión de oxígeno arterial inicial baja se asocia con un riesgo posterior de disminución de la capacidad cognitiva. Los compuestos de **guanidina** como la creatinina, guanidina, ácido guanidinasuccínico y metilguanidinas podrían explicar, al menos en parte, el efecto neurotóxico urémico. Específicamente, los compuestos de guanidina podrían activar los receptores del N-metil-D-aspartato e inhibir los receptores γ -aminobutíricos. En los roedores se han medido concentraciones plasmáticas elevadas de estos metabolitos después de la endotoxemia, y en el cerebro después de la ligadura cecal y la sepsis inducida por pinchazos. Estos compuestos podrían desencadenar la apoptosis de los astrocitos y la microglía, lo que podría favorecer el deterioro cognitivo y la demencia.

La acumulación de **glucosa** en el tejido cerebral durante la sepsis también podría contribuir a la apoptosis celular y activar el estrés oxidativo y la metaloproteinasa de la matriz, y posteriormente inducir cambios crónicos en la función e integridad de la barrera hematoencefálica.

En un análisis retrospectivo de 74 sobrevivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda que estuvieron internados en UCI, 1 año después del alta hospitalaria se observó un deterioro cognitivo significativamente asociado al grado de hiperglucemia inducida. En los supervivientes de la UCI quirúrgica, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia se asociaron con una disminución llamativa y persistente de la función cognitiva.

Inflamación cerebral

La inflamación cerebral es una complicación común de la sepsis. Los mediadores inflamatorios, incluyendo los patrones moleculares de los patógenos invasores (PMPI) y los patrones moleculares asociados al daño (PMAD) podrían activar importantes áreas del cerebro, particularmente las que se hallan dentro del sistema límbico, del eje hipotálamo-hipofisario, y del tronco cerebral, para contrarrestar las respuestas neuroendocrinas. Estas áreas están protegidas por la barrera hematoencefálica, y los mediadores inflamatorios son transportados mediados en el cerebro a través de diferentes rutas.

Una de ellas es la denominada **reflejo modulador** inmuno autonómico, por el cual las terminaciones nerviosas de las vías nerviosas autonómicas

aferentes que expresan receptores PMPI y PMAD detectan la amenaza en el sitio de la infección. Esta vía aferente conecta a varios núcleos del tronco cerebral, en particular el núcleo solitario y el locus coeruleus, tiene proyecciones neuronales a las células paraventriculares y supraópticas dentro del hipotálamo, y conexiones no anatómicas con el sistema límbico, en particular la amígdala y el hipocampo.

Las fibras autonómicas eferentes modulan periféricamente a la mayor parte de los componentes del **inflammasoma** (un complejo multiproteico cuya composición depende de la causa de la activación de la inmunidad innata)—por ejemplo, la estimulación del nervio vago **previene** la inflamación sistémica inducida por endotoxinas y citocinas

Otra ruta implica a mediadores inflamatorios circulantes que entran en el cerebro a través de áreas que fisiológicamente carecen de una barrera hematoencefálica, principalmente los órganos que circundan los ventrículos, y posiblemente cruzan activamente la barrera hematoencefálica mediante transportadores específicos. Estos mediadores se difunden en las regiones profundas del cerebro y son reconocidos por los receptores PAMP y PAD expresados por las neuronas y las células gliales en diferentes partes del sistema límbico, noradrenérgico y vasopresinérgico y el sistema hipotalámico hipofisario.

La potenciación de las concentraciones de citocinas en la sangre y entre la sangre y el cerebro podría ser un regulador importante del transporte de citocinas a través de la barrera hematoencefálica. Este tráfico organizado de mediadores inflamatorios en el cerebro permite una señalización cerebral adecuada para el control local, periférico y sistémico de la inflamación, al mismo tiempo que previene del daño neuronal.

La inflamación sistémica excesiva o sostenida que se ha observado durante la sepsis puede interrumpir la barrera hematoencefálica y posteriormente el flujo sanguíneo del cerebro con moléculas proinflamatorias. Esta **ruptura de la barrera hematoencefálica** invariablemente ha sido observada en animales pequeños y grandes con sepsis, y se ha sugerido que también puede suceder en los seres humanos.

Los trastornos metabólicos y varios mediadores inflamatorios contribuyen a las pérdidas a través de la barrera hematoencefálica facilitando el transporte activo y la interrupción de las uniones estrechas. El sistema del complemento, particularmente la anafilatoxina C5a —el

receptor expresado por los astrocitos y en menor medida por las células endoteliales en respuesta a la inflamación —probablemente representa un papel importante en las pérdidas por la barrera hematoencefálica interrumpida asociadas a la sepsis.

La metaloproteinasa de la matriz escinde el colágeno en la matriz extracelular del plexo coroideo, resultando en un aumento de la permeabilidad de la barrera. Asimismo, en un modelo de sepsis en ratas, las metaloproteinasas 2 y 9 de la matriz contribuyeron a alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, mientras que su bloqueo específico protegió a los animales de la inflamación cerebral y el deterioro cognitivo.

Junto con la anafilotoxina C3, la anafilotoxina C5a (es decir, la vía del complemento alternativa) contribuye a regular la activación microglial durante la endotoxemia. La sepsis se asocia con una activación sostenida e importante de los astrocitos y las células microgliales. En la actualidad se cree que después del alta hospitalaria es posible que los sobrevivientes de la sepsis tengan concentraciones persistentemente elevadas de **mediadores proinflamatorios** circulantes. Es posible que estos supervivientes puedan también tener un estado **neuroinflamatorio** persistente, que cada vez parece preceder a los trastornos neurodegenerativos, como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Los investigadores de un gran estudio de cohorte de pacientes de 45 a 69 años seguidos durante 10 años demostraron la asociación entre el aumento de los mediadores proinflamatorios circulantes—es decir, la interleucina 6 y la proteína C reactiva—y la disminución de la función cognitiva.

Tanto el edema vasogénico como el citotóxico afectan sobre todo al sistema límbico, específicamente al hipocampo y la amígdala. La óxido nítrico sintasa 2 inducible se expresa en exceso en estas áreas y favorece la apoptosis celular y el estrés oxidativo. Por otra parte, los ratones con deficiencia del gen de la óxido nítrico sintasa 2 inducible parecen estar protegidos de la neuroinflamación inducida por la endotoxina, las alteraciones sinápticas, y el deterioro cognitivo. Del mismo modo, los animales con restricciones genéticas o farmacológicas de la (NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato-oxidasa) de tipo 2 están protegidos específicamente del estrés oxidativo a nivel del hipocampo y no desarrollan secuelas cognitivas después de la peritonitis

fecal. Además de la formación de peroxinitrito, el estrés oxidativo podría alterar la función mitocondrial.

En última instancia, dicen los autores, los procesos discutidos anteriormente pueden llevar a la muerte o disfunción de las neuronas. La sepsis se ha asociado con cambios importantes en varias vías reguladoras de la función neuronal, incluyéndolos los β -adrenérgicos, los receptores del ácido γ -aminobutírico y el sistema colinérgico.

En las ratas, el deterioro cognitivo se asoció a la reducción de la inervación colinérgica. En los pacientes críticos, el **delirio** puede deberse en parte a un desequilibrio entre la neurotransmisión dopaminérgica y colinérgica, y podría mejorarse mediante el tratamiento con agonistas del ácido γ -aminobutírico, como las benzodiazepinas. Durante la sepsis ocurren varios factores de riesgo de delirio, incluyendo el aumento de los aminoácidos neurotóxicos, la insuficiencia en las funciones hepática y renal, las alteraciones electrolíticas y la administración de antibióticos (por ej., β -lactámicos).

Finalmente, el deterioro cognitivo podría estar precedido por una **axonopatía**. La resonancia magnética cerebral permitiría caracterizar la inflamación y las lesiones vasculares que podrían desencadenar el desarrollo de los trastornos degenerativos pos sepsis.

Relaciones entre la disfunción cerebral aguda, la estructura cerebral y los resultados



Manifestaciones clínicas

Las **manifestaciones clínicas** del deterioro cognitivo pueden presentarse en la fase inicial de la sepsis, la recuperación de la fase inicial o tardíamente, después del alta hospitalaria.

La **fase aguda** de la sepsis se caracteriza por el denominado "**comportamiento de enfermo**", que es un síndrome adquirido evolutivamente que predispone a la inacción y permite al huésped centrarse en la lucha contra la infección. Este síndrome típicamente incluye:

- aislamiento social
- ansiedad
- anorexia

- pérdida de peso corporal
- hipersomnolia o somnolencia
- retraso psicomotor
- fatiga
- incapacidad para los cálculos y para la concentración
- desregulación de la temperatura corporal

Estas manifestaciones clínicas coinciden con el predominio de la **neuroinflamación** dentro del eje hipotálamo-hipofisario que controla la temperatura del cuerpo, la ingesta, la bebida y el metabolismo energético, y dentro del hipocampo (implicado en la conversión de la memoria a corto y largo plazo) y la amígdala (implicada en el comportamiento relacionado con la recompensa y el miedo, y en la función social). En los pacientes de las UCI, este síndrome suele estar **enmascarado** por el uso de la sedación y la ventilación mecánica durante el tratamiento inicial de la sepsis. En la fase aguda, los cambios en la función cerebral pueden estar evidenciados por la alteración de la conciencia, el delirio y rara vez por convulsiones o movimientos motores anormales.

En un estudio prospectivo de una cohorte, de 222 pacientes con shock séptico, las investigaciones identificaron a 71 de ellos con examen neurológico anormal que incluyó delirio (49%), coma (46%), déficit focal (18%) y convulsiones (10%).

En los pacientes con sepsis **sedados**, la evaluación de los reflejos del tronco cerebral puede ayudar a caracterizar las lesiones cerebrales. Específicamente, los pacientes con sepsis y abolición de las respuestas oculocefálicas tienen un riesgo muy elevado de desarrollar estados mentales alterados.

Los estudios electrofisiológicos han demostrado una amplia gama de anormalidades expresadas por ondas lentas, ondas theta, ondas trifásicas o complejos ráfaga-supresión, descargas epileptiformes periódicas y convulsiones electroencefalográficas, relacionadas con la gravedad de la enfermedad.

En un estudio de observación prospectivo de shock séptico, la actividad electroencefalográfica maligna se asoció con lesiones isquémicas y leucoencefalopatía cerebral difusa en la resonancia magnética. Seis meses después del alta, las manifestaciones radiológicas observadas en la fase aguda de la sepsis precedieron a la alteración de la función cognitiva.

La Información sobre la función cognitiva de los pacientes que sobrevivieron a la sepsis sigue siendo escasa.

Estudios de sobrevivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluyendo muchos pacientes con sepsis, han informado que **1 año** después del alta hospitalaria se observaron cambios en las funciones cognitivas en el 25 a 45% de los pacientes.

Los hallazgos de un estudio de un solo centro anidado dentro del ensayo ABC (un ensayo multicéntrico aleatorizado que evaluó un protocolo para la sedación y el destete de la ventilación mecánica en una gran población de UCI) mostró una prevalencia de deterioro cognitivo del 79% a los 3 meses de haber estado en UCI y del 71% al año después del alta de la UCI.

Un gran estudio de cohorte con datos de registros de salud electrónicos se evaluó el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo según a la trayectoria de pacientes en UCI con y sin sepsis. En comparación con su estado cognitivo antes de la sepsis, los sobrevivientes de sepsis mostraron un aumento de 3 la posibilidad de desarrollar deterioro cognitivo moderado a grave. Este efecto negativo en las trayectorias de los pacientes no fue observado en los pacientes hospitalizados sin sepsis.

Efectos similares han sido observados en pacientes con neumonía en estado crítico. Investigadores de un estudio mostraron que, por un lado, los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor riesgo de adquirir neumonía, y por otro, los pacientes sin antecedentes de trastornos cognitivos con neumonía eran más propensos a tener un puntaje anormal en el Mmini-Mental Test. Estos hallazgos sugieren una interacción entre la infección grave y la función cerebral.

Los pocos estudios disponibles que han evaluado la función neuropsicológica han utilizado métodos variables integrales y avanzados como las entrevistas basadas en la escala Teng Modified Mini-Mental State (3MS), el Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, la Repeatable Battery for el Assessment of Neuropsychological Status y el Trail Making Test Part B. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios han mostrado una consistente prevalencia de deterioro cognitivo.

Las complicaciones neurobiológicas a largo plazo luego de la sepsis se asociaron con lesiones cerebrales, las que pueden ser focales o difusas, con daño de las estructuras cerebrales. Las manifestaciones clínicas suelen afectar la **fluidez verbal y mnésica** y la **atención**, mientras que

la construcción visuoespacial puede quedar preservada. También podrían estar alteradas las funciones ejecutivas.

El riesgo y grado de deterioro cognitivo no tienen relación con la edad y las comorbilidades, las complicaciones psiquiátricas, las actividades físicas ni la gravedad de la enfermedad o el uso de sedantes o analgésicos. La presencia y duración del delirio durante la fase crítica de la enfermedad y la reducción del volumen cerebral, medida por su relación con los ventrículos en la resonancia magnética, son predictores importantes del deterioro cognitivo, 1 año después del alta de la UCI:

En los supervivientes de la sepsis también se han observado reducciones asimétricas de los volúmenes del hipocampo, cualitativa y cuantitativamente relacionadas con la función cognitiva. Hay pocos datos del resultado final en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la sepsis, como tampoco se sabe si estos pacientes finalmente retoman su función cognitiva normal. El deterioro cognitivo ha sido reconocido hasta 5 años después del alta hospitalaria. La relación causal entre la sepsis y el comienzo de la demencia sigue siendo desconocida. Por ejemplo, la asociación bidireccional entre la neumonía y el deterioro cognitivo podría deberse a una alteración bulbar subyacente no diagnosticada, la cual es una condición común de los trastornos neurodegenerativos.

Opciones terapéuticas

Intervenciones inespecíficas

La optimización del manejo inicial de los pacientes con sepsis previene las lesiones cerebrales y la subsecuente declinación de la función cognitiva. La implementación apropiada de las guías actualizadas para la campaña *Surviving Sepsis* consiguió a una reducción importante de la mortalidad a corto y largo plazo. Hasta ahora no se han evaluado los beneficios potenciales de la implementación de esas guías para el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

Los hallazgos de un ensayo de casos y controles de un solo centro, que utilizó datos de salud registrados electrónicamente indican que el control apropiado de la glucemia y especialmente la prevención de la hipoglucemia y del riesgo de variaciones rápidas de la glucosa sanguínea podrían reducir el riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo.

En un estudio aleatorizado de 79 niños críticamente enfermos de un solo centro que fueron enrolados durante 4 años no halló diferencias en cuanto a la inteligencia y la función cognitiva entre los que fueron sometidos al control estricto de la glucosa y los que recibieron la atención habitual. Sin embargo, los niños del grupo intervenido tuvieron significativamente más episodios de hipoglucemia que los del grupo control.

En un estudio auxiliar de un estudio multicéntrico que fue realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el mantenimiento perioperatorio de la glucemia normal redujo significativamente el riesgo de deterioro de la función mnésica a corto y largo plazo. Se necesitan más estudios para apoyar la hipótesis de la asociación de la función cognitiva con la preservación de la glucosa en sangre en los pacientes con sepsis internados en UCI. El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa podría evitar el deterioro cognitivo a través de la reducción del estrés oxidativo y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Del mismo modo, la **oxigenoterapia** podría evitar la isquemia y la apoptosis de las neuronas y las células gliales y favorecer la recuperación de la integridad de la barrera hematoencefálica. La guía para la campaña *Surviving Sepsis* recomienda que inicialmente los pacientes deben ser reanimados con un bolo intravenoso de **crystaloides** y probablemente deban evitarse los líquidos hipoosmóticos, con el fin de prevenir el edema cerebral adicional.

En los pacientes con **ventilación mecánica** internados en UCI, la aplicación sistemática de una estrategia que combina los protocolos de interrupción de la sedación y de la ventilación mecánica **no impidió** el deterioro cognitivo después de 3 meses o 1 año de seguimiento. Estos hallazgos están de acuerdo con la falta de correlación entre el uso de sedantes y analgésicos y los trastornos cognitivos, 1 año después del alta hospitalaria.

Tratamientos específicos

Aunque en la práctica de rutina se puede aplicar el tratamiento inespecífico, se pueden hacer varias intervenciones que evitarían el deterioro cognitivo relacionado con la sepsis, atenuando la neuroinflamación inicial y la extendida.

Primero, algunos tratamientos restaurarían la integridad de la barrera hematoencefálica. Por un lado, los fármacos **bloqueantes β** pueden modular la permeabilidad y la función de la barrera hematoencefálica, por la acción directa sobre las células endoteliales cerebrales y la inhibición de la metaloproteinasa de la matriz .

Por otra parte, en los cerdos con edema cerebral inducido por peritonitis fecal, el tratamiento con un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 redujo significativamente la ruptura de la barrera hematoencefálica, a través de efectos directos sobre las concentraciones intracelulares de AMP cíclico y efectos indirectos que reducen la carga de citocinas.

Se ha demostrado que varios fármacos mejoran la integridad de la barrera y la función de diversas lesiones cerebrales, como la **eritropoyetina** en la malaria cerebral, las inmunoglobulinas intravenosas en el ACV isquémico, la hemina (un inductor de la hemooxigenasa 1) en la lesión cerebral traumática y la hidrocortisona en las injurias cerebrales inducidas por las citocinas. Los efectos de estos tratamientos sobre las pérdidas a través de la barrera hematoencefálica y el deterioro cognitivo inducidos por la sepsis siguen en el terreno de lo desconocido.

En segundo lugar, las intervenciones para activar las células de la microglía, en particular en el hipocampo y otras áreas del sistema límbico o en el eje hipotálamo hipofisario podrían afectar favorablemente la función cognitiva. En los ratones con desafío de endotoxina, el pretratamiento con un antagonista del receptor de la interleucina 1 atenúa la gliosis del hipocampo y genera una importante mejoría en la función cognitiva posterior, que es independiente de la señalización de la vía de la HMGB1 (proteína B1 del grupo de alta movilidad).

Los ratones con sepsis inducida por peritonitis fecal y encefalopatía, el tratamiento con apocinina—un antagonista selectivo de la NADPH oxidasa tipo 2— durante la fase aguda de la sepsis regula hacia abajo el estrés oxidativo y la activación glial dentro del hipocampo y previene el deterioro cognitivo secundario. La inhibición selectiva de la vía alternativa del complemento con el anticuerpo antifactor B monoclonal 1379 ha demostrado que reduce significativamente la neuroinflamación y posteriormente mejora la función cognitiva. El tratamiento con un recombinante de la anafilotoxina C5a ofrece neuroprotección al mejorar la toxicidad del glutamato. En las ratas con trauma y sepsis se ha comprobado que la minociclina puede atenuar la activación de la microglía en el hipocampo, pero este efecto no se traduce en la prevención

del deterioro cognitivo.

Los investigadores de un estudio experimental observaron que en las ratas con ligadura cecal y sepsis inducida por pinchazos, el tratamiento con minociclina atenuó los daños cerebrales y mejoró la función cognitiva a largo plazo. Las desacetilasas de histonas, que modifican la estructura de la cromatina, interactúan con la transcripción de los genes. Tanto en los modelos de endotoxina y de peritonitis fecal, la inhibición de las desacetilasas de histonas induce una marcada supresión de la inflamación del hipocampo y la apoptosis de las neuronas, con efectos favorables en el aprendizaje espacial y la función mnésica. Hallazgos similares fueron observados en un estudio experimental con ácido valproico (un inhibidor de la desacetilasa de histona clase I)

Finalmente, en las ratas con ligadura cecal y sepsis inducida por pinchazos, el tratamiento con rivastigmina se asoció con conservación de la memoria. Sin embargo, posiblemente este fármaco se asocia con aumento de la mortalidad en los pacientes críticos con delirio.

Rehabilitación

El tratamiento físico y ocupacional podría reducir la aparición del delirio y la gravedad de la enfermedad neuropática. Los datos preliminares muestran que es factible que en la UCI se haga un tratamiento cognitivo que apunte a las funciones de la memoria ejecutiva.

En un estudio piloto, 20 supervivientes de UCI fueron asignados al azar a ambos programas, el de de rehabilitación física y de rehabilitación cognitiva, o al seguimiento convencional. Los pacientes del grupo experimental mostraron una mejoría de las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control. Otros estudios están evaluando los beneficios a largo plazo de esta terapia.

Implicancias para la práctica y la investigación

La evidencia disponible en la literatura está a favor el cribado de los sobrevivientes de sepsis, durante su estancia en la UCI y en el momento del alta hospitalaria, mediante la aplicación del test 3MS. En los pacientes con resultados anormales de este test se deberán hacer análisis más integrales utilizando, por ejemplo, el método *Battery for the Assessment for Neuropsychological Status*, con la probabilidad de ser derivado a clínicas de memoria para el seguimiento a largo plazo. Hasta el momento,

las opciones terapéuticas se limitan a optimizar el tratamiento inicial de los pacientes, en particular mediante la aplicación de la guía para la campaña Surviving Sepsis.

La investigación futura deberá aclarar la relación entre la sepsis y aparición de la demencia. Junto con la investigación traslacional, las intervenciones comerciales disponibles merecen ser analizadas mediante ensayos adecuados, ya que podrían restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica, reducir el estrés oxidativo y aliviar la activación microglial. Estos tratamientos pueden incluir la hidrocortisona, la minociclina, la eritropoyetina, la hemina, las inmunoglobulinas, o el recombinante C5a.