

Respuesta inflamatoria: el comienzo de la falla multiorgánica

Dr. *Miguel Ángel Paladino

Introducción

El daño orgánico producido por la respuesta inflamatoria se acentúa significativamente por la hipoxia tisular secundaria, que comienza con disfunción del sector esplácnico y progresa hacia todos los tejidos.

La hipoxia tisular relacionada con una disminución en el transporte y llegada de oxígeno (transporte de O_2) desencadena la respuesta inflamatoria empeorando el pronóstico del paciente. La integridad y el desarrollo normal de las diferentes funciones celulares, órganos, sistemas y en último término del cuerpo humano, dependen de su capacidad de generar energía, fundamentalmente con la glucólisis. Habitualmente se realiza en presencia de O_2 (metabolismo aerobio), se genera acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs con producción de CO_2 y agua y con liberación de energía (36 moles de ATP por cada mol de glucosa). En ausencia de O_2 (metabolismo anaerobio), se genera ácido láctico con liberación de sólo 2 moles de ATP por cada mol de glucosa. La utilización de éste es, por lo tanto, decisiva para el correcto funcionamiento celular.

El O_2 no se almacena en ningún tejido, excepto en el músculo donde puede encontrarse como parte de la oximioglobina. Por ello, el metabolismo aerobio depende del aporte constante de O_2 que se realiza a través del sistema cardiovascular. La cantidad de O_2 transportado a los tejidos está en función de la concentración de hemoglobina sanguínea, del O_2 unido a ésta (saturación de hemoglobina) y del flujo sanguíneo (gasto cardíaco).

Para una misma demanda metabólica, si el transporte de oxígeno disminuye, la proporción de O_2 que es extraída por los tejidos aumenta y el consumo de oxígeno permanece constante. Es decir, un descenso del transporte de oxígeno se compensa con un incremento de la extracción tisular de O_2 (extracción tisular de oxígeno) sin que varíe el consumo de oxígeno que, en estas condiciones, está en función de los requerimientos metabólicos y es independiente de los cambios en el transporte de oxígeno.

Sin embargo, el aumento de la extracción tisular de oxígeno es limitado; cuando el transporte de oxígeno alcanza un nivel crítico (300-330 ml/min/m²), la extracción es máxima y no pueden ser compensados descensos mayores del transporte de oxígeno. En estas condiciones, el consumo de

El daño orgánico producido por la respuesta inflamatoria se acentúa significativamente por la hipoxia tisular.

* Director del Curso de Farmacología a Distancia. Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Medicina de Morón.

La cascada inflamatoria

oxígeno es dependiente de la disponibilidad de O_2 y no de la demanda metabólica.

El desequilibrio entre la demanda metabólica de O_2 y su transporte, se traduce en un déficit de O_2 que conlleva un metabolismo celular anaerobio con aumento de la producción de ácido láctico, lactato y acidosis metabólica.

Cuando esta situación se prolonga lo suficiente, se agotan los depósitos intracelulares de fosfatos de alta energía y se altera la función celular, con pérdida de la integridad y lisis celular; que, en definitiva, se manifiesta como una disfunción de diferentes órganos y sistemas que compromete la vida del enfermo. Éste es el proceso que ocurre en ciertos tipos de shock, en que una hipoperfusión celular global, consecuencia de un gasto cardíaco disminuido, conlleva un importante descenso del transporte de O_2 , circunstancia en que el consumo de oxígeno es dependiente del O_2 suministrado. Los sistemas pulmonar y/o cardiovascular son considerados los principales órganos causantes del síndrome; pero el origen no está en estos tejidos, sino en la circulación mesentérica.

Estos pacientes frecuentemente requieren ser trasladados a quirófano para realizar procedimientos sencillos o complicados. Su manejo perioperatorio depende entonces, en forma primaria, del anestesiólogo, quien tiene el compromiso de planificar los diferentes elementos del estado anestésico y de mantener condiciones fisiológicas óptimas para evitar mayor deterioro orgánico. De esta forma, el anestesiólogo necesita crear estrategias y tácticas. Para ello, debe tener un conocimiento básico de las alteraciones fisiopatológicas, mecanismos patogénicos y complicaciones que se producen durante la sepsis, así como del efecto sobre la función orgánica de los diferentes agentes anestésicos, para brindar un apoyo adecuado a estos pacientes durante el perioperatorio.

Para ello es necesario actualizar los alteraciones celulares, definir algunos términos que han sido uniformados en reuniones de consenso mundial y poder razonar las consecuencias sobre diversos órganos. En esta sección desarrollaremos una actualización del tema y sus repercusiones en el paciente.

Fisiopatología

- El fenómeno inicial en la sepsis, que pone en marcha el complejo proceso de la cascada inflamatoria conjuntamente con la lesión panendotelial vascular, es desencadenado por bacterias (Gram - y Gram +), más específicamente por los componentes de la lisis de la pared bacteriana (con predominio de Gram-), aunque también desencadenan este fenómeno hongos, parásitos y virus.

Estos microorganismos, al producir infección, activan dos canales de respuesta: humoral y celular y en última instancia, actúan sinérgicamente y se autoalimentan mediante complejos mecanismos de *feed-back*. Los recientes avances

El desequilibrio entre la demanda metabólica y el transporte de O_2 resulta en déficit de O_2 que conlleva un metabolismo celular anaerobio.

El origen del síndrome está en la circulación mesentérica.

El anestesiólogo necesita crear estrategias y tácticas.

El fenómeno inicial en la sepsis, que activa el complejo proceso de cascada inflamatoria, es desencadenado por bacterias, hongos, parásitos y virus.

en biología molecular e ingeniería genética vertieron luz sobre algunos aspectos relacionados con la evolución de los cuadros sépticos. Está claro, ahora, que el fenómeno de estado inflamatorio sistémico, la aparición de shock séptico y la evolución al síndrome de disfunción multiorgánica, no sucede directamente en respuesta a factores exógenos, sino como consecuencia de la acción de mediadores producidos por el propio huésped.

Los fenómenos celulares desencadenados a partir de la hipoxia se manifiestan por la liberación de una serie de sustancias vasoactivas con acciones diversas. Describiremos brevemente sus características, para luego hacer un análisis de la secuencia fisiopatológica (ver tabla I).

Citoquinas

- El factor de necrosis tisular alfa (FNT α) estimula a los leucocitos y células endoteliales a liberar citoquinas, expresar moléculas de adhesión y aumentar sus niveles de ácido araquidónico. En animales, la administración de FNT induce choque y CID. Antagonistas específicos para FNT impiden la respuesta séptica y previenen la muerte en animales experimentales retados con endotoxina. El FNT se asocia a las alteraciones cardiovasculares, neuroendócrinas y de coagulación observadas en pacientes con sepsis grave.

El FNT se asocia a las alteraciones cardiovasculares, neuroendócrinas y de coagulación observadas en pacientes con sepsis grave.

Eicosanoides

- Son sustancias que derivan del ácido araquidónico, un fosfolípido de la membrana celular. Son las diversas prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Diferentes estímulos inflamatorios activan directa o indirectamente la fosfolipasa A2 o C y llevan a la liberación de ácido araquidónico. Éste es metabolizado a través de la vía de las ciclooxigenasas (COX) y de la lipoxigenasa. Los productos de la vía de la COX son tromboxano A2 y prostaglandinas D2, E2, F2, I2. El PGI2 es un potente vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria y la adherencia de los polimorfonucleares al endotelio. El Tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor que promueve la agregación plaquetaria y la activación de neutrófilos.

Los leucotrienos promueven la quimiotaxis, además de que estimulan la actividad de macrófagos y liberación de hidrolasas. Algunos de ellos muestran un potente efecto vasoconstrictor, promueven broncoespasmo y aumento de la permeabilidad microvascular. La inhibición de las COX con antiinflamatorios no esteroideos, como tratamiento de sepsis o SDRA, no ha demostrado un beneficio terapéutico en humanos.

Endotoxina

- El lipopolisacárido de la pared bacteriana ha sido identificado como un desencadenante de sepsis y choque séptico. Una proteína del plasma transfiere el LPS a CD14 sobre la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Esta interacción desencadena la producción y liberación de FNT y otras citoquinas, amplificando la señal y transmitiéndola a otras células.

Óxido nítrico

- El óxido nítrico se forma a partir del metabolismo de la L-arginina y el endotelio vascular parece ser la fuente más

importante. La endotoxina es un potente estimulante para la formación de óxido nítrico. La disminución del tono vascular observada en sepsis, parece estar mediada principalmente por el óxido nítrico inducido, con una contribución menos importante a través de la producción de prostaciclina. Las citoquinas como FNT e IL-1, se ha demostrado, estimulan la formación de óxido nítrico in vitro. La inhibición de la vía del óxido nítrico, sin embargo, no ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de sepsis y choque séptico.

Secuencia fisiopatológica

El evento inicial de esta «cascada séptica» es la liberación de una endotoxina o una sustancia comparable (enterotoxina, toxina-1 de síndrome de shock tóxico, productos de la pared celular de los gram positivos o de levaduras, antígenos virales o fúngicos) en la circulación sanguínea.

Una vez en la circulación, la endotoxina provoca liberación, a partir de los macrófagos y otras células que incluyen a las células endoteliales, del factor de necrosis tumoral (FNT), la interleuquina 1, la interleuquina-6, la interleuquina-8 y el factor activador de plaquetas (FAP). La cascada de la coagulación y el sistema del complemento son también activados, aunque se ignora si esto es un resultado directo de la endotoxina, de la estimulación por el FNT o de ambos.

Luego de la liberación de FNT, interleuquina-1 y factor activador de plaquetas, el ácido araquidónico es metabolizado dando origen a la formación de leucotrienos, tromboxano A_2 y prostaglandinas, especialmente prostaglandina E_2 y prostaglandina I_2 . La interleuquina-1 y la interleuquina-6 activan las células T produciendo interferón, interleuquina-2, interleuquina-4 y factor estimulante de granulocitos-monocitos.

La mayoría de estos agentes tienen efectos directos sobre el endotelio vascular. La endotoxina, el FNT, el factor activador de plaquetas, los leucotrienos y el tromboxano A_2 aumentan la permeabilidad del endotelio. Éste, a su vez, libera dos sustancias adicionales: el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) y la endotelina-1 que parecen contrabalancearse el uno con la otra: mientras el EDRF relaja la musculatura lisa e inhibe la agregación plaquetaria, la endotelina-1 actúa como un potente vasoconstrictor.

La activación de la cascada del complemento libera las anafilotoxinas C3a y C5a que producen liberación de histamina y agregación de neutrófilos. La histamina liberada por las células cebadas causa vasodilatación sistémica, vasoconstricción pulmonar y aumento de la permeabilidad capilar. La activación de los neutrófilos libera radicales de oxígeno, proteasas y enzimas lisosomales. La bradiquinina también contribuye a la vasodilatación sistémica y al incremento de la permeabilidad capilar. La betaendorfina libe-

El evento inicial de esta «cascada séptica» es la liberación de una endotoxina.

La endotoxina, el FNT, el factor activador de plaquetas, los leucotrienos y el tromboxano A_2 aumentan la permeabilidad del endotelio.

Mecanismo por el cual los mediadores contribuyen al desarrollo de la sepsis

rada por la hipófisis durante el estrés puede desempeñar un papel en la depresión cardiovascular.

Otros agentes que pueden ser parte de la cascada séptica incluyen moléculas de adhesión, quininas, trombina, sustancia depresora miocárdica, proteína del shock térmico.

El conocimiento que se tiene actualmente sobre los mediadores de la sepsis está lejos de ser completo, seguramente muchos de ellos permanecen aún sin ser descubiertos. Estos mediadores interactúan de manera muy compleja, algunas veces de manera sinérgica, otras, antagónica. Aunque aún su comprensión es incompleta, este nexo puede ser visto como una cascada cuyo inicio fue el foco de infección o de injuria y su fin, un severo daño endotelial hipóxico, profundas alteraciones hemodinámicas y, frecuentemente, la muerte.

Disfunción endotelial, sepsis y shock séptico

- ▶ Como se ha dicho, la sepsis tiene habitualmente su origen en un foco de infección o de injuria tisular. En ese sitio la endotoxina, la enterotoxina u otros agentes similares provocan la liberación de citoquinas, factor activador de plaquetas y eicosanoides por parte de los macrófagos, y de productos de las células T y B. Estas sustancias, en un primer momento, sólo se encuentran alrededor del sitio de lesión (micro-ambiente) y están ausentes de otras áreas. En este microambiente, el efecto benéfico de los mediadores señalados pesa probablemente más que los efectos negativos, ya que aumenta las defensas del huésped contra la infección y contribuye a la cicatrización y reconstitución tisular. Si la infección tarda en ser controlada, uno o más de estos mediadores —o tal vez la misma endotoxina— pueden llegar al torrente circulatorio.

Una vez en la circulación, la endotoxina o el FNT (probablemente también muchos otros mediadores) son capaces de disparar al máximo la cascada de la sepsis. La magnitud de ésta depende de numerosos factores, algunos bien conocidos, como:

- El estado previo de los órganos vitales del paciente (sin considerar el órgano infectado).
- El estado previo del endotelio del paciente.
- La presencia o ausencia en la vecindad de macrófagos y neutrófilos activados.
- La presencia o ausencia en la vecindad de otros mediadores ya existentes en la circulación o recientemente liberados.

En un paciente en perfecto estado de salud previo, la liberación de endotoxina o de mediadores hacia la circulación no provocará una sepsis. En el interior de la «cascada séptica» existen numerosos lugares en los cuales el sistema puede autolimitarse por la acción de ciertos productos

El conocimiento actual sobre los mediadores de la sepsis aún no es completo; muchos de ellos aún no han sido descubiertos.

El efecto benéfico de los mediadores supera los efectos negativos, al aumentar las defensas del huésped contra la infección y contribuir a la cicatrización y reconstitución tisular.

En el interior de la «cascada séptica» existen numerosos lugares donde el sistema puede autolimitarse por acción de ciertos productos oxidativos.

oxidativos que efectúan un feedback negativo para controlar la inflamación. Por ejemplo, la liberación de prostaglandina E_2 es capaz de contrarrestar la capacidad de los macrófagos, de liberar citoquinas u otros mediadores. Y los macrófagos, a su vez, pueden activamente suprimir las células T y, por ende, la liberación de interleuquina-2.

Desafortunadamente, en algunos pacientes la autolimitación no ocurre; una excesiva cantidad de endotoxina u otro mediador ha sido liberada sin que los mediadores reguladores se encuentren presentes; en este punto, el paciente comienza a manifestar evidencias clínicas de una respuesta sistémica a la infección.

Los mediadores inflamatorios continuarán circulando hasta su inactivación o su llegada a los capilares, donde pueden causar daño endotelial. Si el daño es importante, el paciente mostrará signos de disfunción o insuficiencia orgánica, lo que llevará al diagnóstico de síndrome séptico.

El endotelio posee un elaborado sistema de defensa. Al igual que los macrófagos, las células endoteliales son capaces de secretar FNT, interleuquina-1, interleuquina-6 y factor activador de plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico, EDRF, endotelina-1 y óxido nítrico (monóxido de nitrógeno - NO). Como la mayoría de estos mediadores tienen una vida media muy corta (entre 6 y 30 segundos), es la liberación endotelial de sustancias la que finalmente prevalecerá sobre la liberación de los macrófagos en la patogénesis de la sepsis.

Sin embargo, el efecto inicial de los mediadores puede ser beneficioso; si éstos reparan el daño endotelial, el paciente se recuperará.

Por el contrario, si el endotelio no puede repararse y hay una liberación adicional de mediadores a la circulación, se desarrollarán otros sitios de lesión tisular y, finalmente, caerá la presión arterial.

La causa de la hipotensión no está aún bien comprendida: puede ser el resultado del efecto de muchos de estos efectores (especialmente el FNT) sobre el corazón, del efecto de un mediador más específico (como la sustancia depresora miocárdica), de un exceso de EDRF o bradiquinina, o de la combinación de todos. El óxido nítrico también juega un rol importante en la falla circulatoria, debido a su efecto vasodilatador de la musculatura lisa arteriolar.

Una vez que la hipotensión aparece, el paciente cumple los criterios diagnósticos de un shock séptico.

Desafortunadamente, en algunos pacientes la autolimitación no ocurre.

El efecto inicial de los mediadores puede ser beneficioso; si reparan el daño endotelial el paciente puede curarse.

El mecanismo de alteración de la microcirculación

Como todos sabemos, uno de los elementos diagnósticos para poder hablar de shock es, a grandes rasgos, la hipotensión arterial. Por este motivo se postula que la injuria orgánica está relacionada a la isquemia y/o injuria endotelial vascular.

El fenómeno de la isquemia/reperfusión

► Proviene en parte de la observación de que la injuria (isquemia), seguida de un episodio de isquemia/reperfusión (como fenómeno segundo o *second hit*), puede conducir al desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica. Esta hipótesis microcirculatoria considera tres mecanismos:

- Inadecuada disponibilidad de O₂ en células y tejidos (proceso de isquemia).
- El fenómeno de isquemia/reperfusión y la consecuente generación de radicales libres.
- Injuria tisular debida a la interacción de los leucocitos con el endotelio.

La importancia de la isquemia se debería al fracaso para mantener una adecuada disponibilidad y liberación de O₂ a los tejidos. Los estudios de biología molecular establecieron que las células endoteliales son participantes activas en la regulación del flujo sanguíneo, coagulación e inflamación, y que, junto con los neutrófilos circulantes, parecen ser los promotores de la isquemia y la injuria. Este paradigma de interacción entre los leucocitos y el endotelio, que provoca injuria tisular, parece ser la vía patogénica común a diversos factores iniciales, incluyendo bacterias, endotoxinas, citoquinas e isquemia.

Las células endoteliales, una vez activadas, expresan receptores de superficie (ELAM-1 e ICAM-1) que promueven la adherencia y activación leucocitaria. Esto facilita la trombosis microcirculatoria y la injuria endotelial mediada por leucocitos. Así la activación de las células endoteliales resulta en isquemia tisular y, en última instancia, conduce al fallo orgánico y, luego, a la posibilidad de aparición del síndrome de disfunción multiorgánica.

En el otro extremo, la inducción de citoquinas es de indudable beneficio para el control y eliminación de patógenos bacterianos. Este hecho, el balance entre lo útil y lo dañino, que parece contradictorio, es válido y permanece aún sin una clara explicación. Pero existe, obviamente, una neta interacción entre la activación de los mediadores y el daño endotelial mediado por la hipoxia y la isquemia.

La interacción entre neutrófilos/ células endoteliales /receptores de superficie es necesaria para la erradicación bacteriana y la intervención para lograr un efecto de *down-regulation* de este proceso, puede conducir a efectos indeseables.

Reperfusión

► Aparentemente, la reperfusión que sigue al fenómeno de isquemia puede ser el elemento más importante en la patogénesis del síndrome de disfunción multiorgánica, más aun que el período de isquemia mismo. Aunque la restauración del flujo es absolutamente necesaria para la sobrevivencia del órgano, puede inducir o exacerbar la extensión de la

Radicales libres

► injuria isquémica a través de la generación de radicales libres, hecho que puede prevenirse mediante la administración de agentes que «limpien» (*scavengers*) o bloqueen la

Las células endoteliales son participantes activas en la regulación del flujo sanguíneo, coagulación e inflamación, y junto con los neutrófilos circulantes, parecen ser los promotores de la isquemia y la injuria.

generación de radicales libres. Hay muchas fuentes biológicas de radicales libres, pero las mayores parecen ser la vía de la xantino-oxidasa y la de leucocitos activados. Aunque no se ha probado, el hecho de que la conversión de la xantino dehidrogenasa a xantino oxidasa tome sólo 10 segundos en el intestino, 8 minutos en el corazón y 30 minutos en hígado, riñón y pulmón, podría explicar la susceptibilidad diferente de estos órganos a la injuria tisular mediada por isquemia/reperfusión.

Las mayores fuentes biológicas de radicales libres, parecen ser la vía de la xantino-oxidasa y de leucocitos activados.

TABLA I
Mediadores de la respuesta inflamatoria y sus efectos

Mediador	Efectos
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α)	Libera IL-1, IL-6, IL-8, leucotrienos, factor activador de plaquetas, TXA ₂ , PG. Estimula la producción de células polimorfonucleares por la médula ósea y aumenta su actividad fagocítica. Promueve la adhesión de células endoteliales, polimorfonucleares, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos por inducción de la expresión de las moléculas de adhesión. Activa la cascada de la coagulación y el sistema del complemento. Por acción en hipotálamo produce fiebre. Efecto inotrópico negativo.
Interleukinas IL-1	Libera FNT, IL-6, IL-8, leucotrienos, TXA ₂ , PG, estimula su propia producción. Activa los linfocitos B y T y la producción de anticuerpos. Activa la adhesividad del endotelio, polimorfonucleares, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos por inducción de la expresión de las moléculas de adhesión. Activa los polimorfonucleares. Aumenta la actividad procoagulante del endotelio. Actúa sinérgicamente con el TNF. Inotrópico negativo. Produce fiebre (hipotálamo).
IL-2	Libera FNT o IFN gamma. Inotrópico negativo. Aumenta el gasto cardíaco.
IL-4	Aumenta la adhesión de los linfocitos al endotelio. Induce la expresión de antígenos en los macrófagos. Aumenta el FNT, IL-1 inducida por la expresión de células endoteliales; pero inhibe la expresión incrementada de moléculas de adhesión por el TNF, IL-1 o IFN gamma.
IL-6	Induce las proteínas de fase aguda. Activa la diferenciación de linfocitos B y T. Inhibe la producción de FNT.
IL-8	Quimiotáctico para los neutrófilos y linfocitos. Inhibe la adhesión del leucocito al endotelio. Disminuye la hiperadhesión inducida por estas moléculas.
IFN	Libera FNT, IL-1, IL-6, aumenta la producción de las moléculas de adhesión. Actúa sinérgicamente con el FNT. Activa los polimorfonucleares y realiza su actividad fagocítica. Promueve la activación macrofágica, su función microbicida y la expresión de receptores celulares para el FNT.
Endotelina 1	Promueve vasoconstricción.
Factor activador de plaquetas	Libera FNT, leucotrienos, TXA ₂ . Activa los leucocitos y la formación de radicales libres. Favorece la agregación plaquetaria y la trombosis. Altera la permeabilidad microvascular, favorece la pérdida de fluidos. Inotrópico negativo.
Leucotrienos	Promueve la quimiotaxis de los neutrófilos y su agregación al endotelio. Aumenta la permeabilidad capilar. Inotrópico negativo, disminuye el flujo coronario.
TXA ₂	Vasoconstrictor. Libera el factor de relajación endotelial y estimula la producción de prostaciclina. Agregación plaquetaria y acumulación neutrófila. Incrementa la permeabilidad vascular. Broncoconstricción.
Prostaglandinas PGE ₂	Inhibe la producción de IL-1. Bajas concentraciones estimulan la liberación de FNT. Altas concentraciones suprimen la producción de FNT. Vasodilatación. Aumenta el flujo sanguíneo. Actúa sinérgicamente con la prostaciclina incrementando los efectos de la serotonina y bradiquinina en la permeabilidad vascular.
PGI ₂ (Prostaciclina)	Inhibe la agregación y adhesión plaquetaria. Vasodilatación. Aumento del flujo sanguíneo. Relajación del músculo liso.
Fosfolipasa A ₂	Libera ácido araquidónico. Hipotensión. Disminuye la resistencia vascular sistémica y la fracción de eyección. Aumenta el gasto cardíaco.
C3a	Degranulación de los mastocitos. Libera mediadores vasodilatadores.
C5a	Degranulación de mastocitos. Libera mediadores vasodilatadores y FNT. Realiza la activación de polimorfonucleares.

Punto crítico

El mecanismo intestinal se suma al de los mediadores macrofágicos y al de la isquemia/reperfusión, que funcionaría como una fuente adicional de inflamación en el modelo golpes múltiples (hit-multiple) del síndrome de disfunción multiorgánica.

La fisiopatología muestra que, en aquellas situaciones en las que se verifica una disminución en la disponibilidad de oxígeno (anemia, hipovolemia, etc.), la respuesta orgánica es el aumento del índice de extracción de oxígeno.

- Esto sucede hasta llegar a un punto de meseta, en el que ya no hay un aumento de la extracción. Este punto se denomina punto crítico y marca el inicio del metabolismo anaerobio, con la consiguiente generación de acidosis metabólica.

En los pacientes que cursan un cuadro de shock séptico, esta curva tiene una inscripción distinta: nunca alcanza la meseta, sino que, al contrario, muestra una respuesta lineal, casi infinita; donde se verifica que, a mayor disponibilidad, mayor consumo de oxígeno. Este hecho fue interpretado y denominado dependencia patológica generada por la deuda de oxígeno. Esta deuda habría sido adquirida a partir del tiempo cero del shock (inicio); hecho bastante difícil de identificar en los sépticos, hasta que se inicia el tratamiento y la reanimación, y que guarda una estrecha relación con la probabilidad de morir.

De acuerdo con estos conceptos, nuestros esfuerzos deberían centrarse en mejorar la relación transporte de oxígeno/consumo de oxígeno. Dado que el consumo es una función que no puede ser influida por nosotros, porque depende del metabolismo celular, sólo podemos actuar sobre la disponibilidad de oxígeno. La fórmula de disponibilidad de oxígeno considera variables como el volumen minuto y la concentración arterial de oxígeno.

En el shock séptico, la curva muestra una respuesta lineal, casi infinita: a mayor disponibilidad, mayor consumo de oxígeno. Este hecho se denomina «dependencia patológica generada por la deuda de oxígeno».

Alteraciones orgánicas de la hipoxia

El flujo sanguíneo no es homogéneo en los diferentes órganos ni dentro de un mismo órgano y esta característica se acentúa en el shock, de forma que en determinadas zonas de la economía, el flujo se preserva; mientras que en otras es francamente deficiente, lo que da lugar a respuestas diferentes en cada uno de los órganos y sistemas.

Riñón

- Durante la hipotensión moderada los mecanismos de autorregulación mantienen la perfusión renal y la filtración glomerular. Posteriormente, un descenso más acusado de la presión arterial media se acompaña de vasoconstricción, con deterioro del flujo sanguíneo renal y redistribución de éste desde la corteza externa a la corteza interna y médula renal, dando lugar a una disminución de la filtración glomerular.

Como consecuencia de la acción de la hormona antidiurética (ADH) y de la aldosterona, hay inicialmente un aumento de la absorción tubular de agua y sodio y el ri-

Un descenso acusado de la TAM se acompaña de vasoconstricción, con deterioro del flujo sanguíneo renal y su redistribución desde la corteza externa a la interna y médula renal, disminuyendo la filtración glomerular.

Tracto gastrointestinal

ñón produce una pequeña cantidad de orina concentrada pobre en sodio (insuficiencia prerrenal). La persistencia del insulto isquémico causa una necrosis tubular aguda con insuficiencia renal que es de carácter transitoria. En los casos más graves puede producirse necrosis cortical y fallo renal permanente.

- Mientras el descenso del flujo sanguíneo regional no exceda el 50%, el aporte de O_2 a la pared intestinal se mantiene; pero un flujo más reducido resulta en una ruptura de la barrera intestinal con traslocación de bacterias y sus toxinas a la circulación sistémica, circunstancia que se ha relacionado con el desarrollo de fallo multisistémico. Por otra parte, como consecuencia de la vasoconstricción esplácnica se produce disminución de la motilidad gastro-intestinal e íleo paralítico, ulceración de la mucosa y mala absorción de nutrientes como carbohidratos y proteínas.

Se ha demostrado también que el páncreas y el intestino isquémico producen un factor depresor miocárdico. Recientemente quedó evidenciado que el tubo digestivo es productor de citoquinas (Por ej. IL-6, FNT- α , etc.) en respuesta al shock, aun en ausencia de traslocación bacteriana. El tubo digestivo actúa en forma sinérgica con las células inmunes y responde al shock con un mecanismo de *up-regulation* en la expresión de las citoquinas, con disminución de la respuesta inmune de la IgA a los antígenos intestinales.

El concepto de que el intestino es el motor del fallo múltiple de órganos fue propuesto por Meakins y Marshall. Permite, en parte, explicar la observación clínica que el 30% de los pacientes con bacteriemia o sepsis, que morían de síndrome de disfunción multiorgánica, no tenían foco infeccioso demostrable. Se pensó entonces que el tubo digestivo con sus bacterias intraluminales podía ser el "culpable" de la producción de bacteriemias. Otro hecho importante es que algunas infecciones en pacientes críticos son causadas por gérmenes que normalmente se encuentran en la flora entérica.

Traslocación bacteriana

- Este fenómeno, conocido como traslocación bacteriana, se observó luego de injuria tal como: shock séptico y hemorrágico, trauma, quemaduras, malnutrición, el fenómeno de isquemia/reperfusión e inflamación; todas éstas, entidades que predisponen al desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica. La pérdida de la función de barrera que ejerce el intestino, es un pre-requisito para la traslocación bacteriana. Hay varios sucesos que alteran esta barrera:
 - El uso de antibióticos de amplio espectro que causa alteración de la ecología intestinal.
 - El crecimiento excesivo de gérmenes Gram negativos o cándida que predispone a traslocación bacteriana.
 - El uso de nutrición parenteral compromete la inmunidad intestinal y las defensas mecánicas.

Una disminución mayor al 50% del flujo regional, resulta en ruptura de la barrera intestinal con traslocación de bacterias y sus toxinas.

El tubo digestivo actúa en forma sinérgica con las células inmunes y responde al shock con disminución de la respuesta inmune de la IgA a los antígenos intestinales.

A pesar de todo esto, hay datos contradictorios. No se ha podido demostrar una correlación puntual entre la traslocación bacteriana y las complicaciones infecciosas. Una probable explicación es que la endotoxina, antes que la traslocación bacteriana *per se*, es el factor crítico que inicia y perpetúa el síndrome de disfunción multiorgánica y, por consiguiente, el marcador de la evolución del padecimiento del paciente.

Probablemente, el tubo digestivo es un componente más que genera factores múltiples y secuenciales que inician el síndrome de disfunción multiorgánica. El tubo digestivo puede considerarse como generador y mantenedor de un proceso inflamatorio magnificado y descontrolado, tal como aparece en la disfunción multiorgánica.

La endotoxina, antes que la traslocación bacteriana per se, es el factor crítico que inicia y perpetúa el síndrome de disfunción multiorgánica.

Hígado

- El metabolismo hidrocarbonado se ve alterado desde la fase inicial, donde existe un aumento de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis con elevación de la glucemia; pero en una fase tardía los depósitos de carbohidratos se agotan y la neoglucogénesis disminuye llegando a aparecer hipoglucemia.

Ácido láctico

- La capacidad hepática para metabolizar el ácido láctico disminuye, circunstancia que contribuye a empeorar la acidosis metabólica.

Por otra parte, los trastornos en el metabolismo de la bilirrubina dan lugar a la aparición de hiperbilirrubinemia, mientras que la isquemia provoca una necrosis centrolobulillar y elevación de las transaminasas hepáticas.

También se ve deteriorada la capacidad de aclaramiento de las células de Kupffer, acentuando los efectos de la traslocación bacteriana intestinal.

Músculo esquelético

- El músculo estriado es uno de los tejidos más importantes por su volumen en el ser humano. Durante la disfunción multiorgánica se produce también un catabolismo de las proteínas musculares, que son utilizadas como sustrato energético. Además, el músculo isquémico es una fuente importante de ácido láctico. Como consecuencia de estas alteraciones metabólicas y de la isquemia, existe una importante debilidad muscular que favorece la aparición de fallo ventilatorio.

El músculo isquémico es una fuente importante de ácido láctico.

Sistema nervioso central

- Como consecuencia de la liberación de catecolaminas, existe inicialmente cierta excitación del SNC que se traduce en nerviosismo y agitación.

El flujo sanguíneo cerebral se preserva inicialmente y, por tanto, un buen nivel de conciencia se mantiene hasta fases tardías; por lo que un deterioro precoz de la conciencia obliga a descartar la coexistencia de un problema neurológico. Muchas sustancias endógenas que no son metabolizadas por el hígado hipóxico puede variar esta secuencia y el estado mental del paciente alterarse precozmente.

Aparato respiratorio

- La taquipnea que se observa inicialmente en los pacientes en shock tiene un origen multifactorial: liberación de catecolaminas, acidosis metabólica, hipercatabolismo.

Niveles de hemoglobina y de la pO_2

Por otra parte, en el shock hipodinámico existe un aumento del número de alvéolos ventilados y no perfundidos (aumento del espacio muerto) que empeora el intercambio gaseoso. Como consecuencia de todas estas alteraciones, la debilitada musculatura respiratoria se ve sometida a un trabajo extremadamente elevado y claudica; de forma que la taquipnea es progresivamente más superficial, con disminución de la ventilación alveolar, deterioro de la oxigenación y retención de CO_2 .

La liberación de mediadores inflamatorios que se produce en la disfunción multiorgánica da lugar a la aparición en algunos casos del llamado síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La liberación de mediadores inflamatorios producida en la disfunción multiorgánica puede dar lugar a la aparición del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

- Corresponde al segundo término de la ecuación del transporte de oxígeno. El paciente séptico suele tener diversos grados de anemia de causa variada (por la sepsis misma, inhibición medular, insuficiencia renal, etc.). En la paciente víctima de un aborto séptico se añade la pérdida por metrorragia. Esto hace indispensable que se indiquen transfusiones, ya sea glóbulos sedimentados o sangre entera; pero poniendo especial énfasis en que sea recientemente extraída, ya que se deben ofrecer "transportadores para el oxígeno". El monitoreo se realiza con los niveles de hematocrito y mediciones hemodinámicas que nos aporta el catéter de Swan-Ganz. La optimización de la pO_2 requiere desde el uso de máscaras con FiO_2 creciente, hasta la necesidad de intubación orotraqueal e iniciar la asistencia respiratoria mecánica (ARM) con altas FiO_2 , a menudo mayores al 50%. La modalidad ventilatoria a utilizar estará marcada por el estado de la paciente y los objetivos buscados. Debemos tener en cuenta que un porcentaje no despreciable de estas pacientes desarrolla el cuadro de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); hecho que, de por sí, generalmente requiere ARM, en muchos casos con la adición de PEEP, lo cual suele desbaratar la ya precaria hemodinamia de estos pacientes.

Hemostasia

- El shock séptico y la disfunción multiorgánica se acompaña frecuentemente de coagulación intravascular diseminada (CID), con activación de los mecanismos de la coagulación y fibrinólisis, entre otros. Este trastorno se manifiesta analíticamente por descenso del fibrinógeno, prolongación del tiempo de trombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), trombopenia y niveles elevados de dímero-D y productos de degradación de la fibrina (PDF). Clínicamente puede manifestarse por fenómenos hemorrágicos y/o por la formación de trombos intravasculares que contribuyen al deterioro de la microcirculación. Este fenómeno no suele verse en otros tipos de shock; aunque en éstos sí pueden producirse alteraciones de la coagulación por hemodilución e hipotermia.

El shock séptico y la disfunción multiorgánica se acompaña frecuentemente de coagulación intravascular diseminada (CID).

Hemodinamia

- En la hipovolemia hemorrágica se produce una vasodilatación coronaria que mantiene inicialmente el flujo sanguí-

neo. En esta fase, el miocardio todavía preservado responde a la estimulación simpática, con aumento de la fuerza y frecuencia de la contracción ventricular. Este mecanismo protector se agota antes en el endocardio que en el epicardio, existiendo el riesgo de necrosis subendocárdica.

En una fase más tardía, el deterioro del flujo coronario y la liberación de factores depresores miocárdicos condicionan la aparición de insuficiencia cardíaca. Este conjunto de mediadores inflamatorios tiene varias consecuencias fisiopatológicas, siendo quizá, las más importantes por los efectos hemodinámicos:

- Efecto miocárdico directo: depresión ventricular izquierda.
- Efectos pulmonares y periféricos: vasodilatación, vasoconstricción, injuria endotelial.

Ambos hechos desencadenan insuficiencia circulatoria expresada por acidosis láctica, alteraciones de la microcirculación (trombosis-isquemia-reperfusión), descenso de la resistencia vascular sistémica, aumento del consumo de O_2 , con lo que se conoce como dependencia patológica.

Esto produce eventos que interaccionan entre sí:

- Severo descenso de la resistencia vascular sistémica: el 20% de los pacientes evolucionan hacia la hipotensión refractaria y muerte.
- Severa depresión miocárdica: el 5% de los pacientes evolucionan hacia la hipotensión refractaria y muerte.

La depresión miocárdica directa y los efectos pulmonares y periféricos desencadenan la insuficiencia circulatoria con acidosis láctica y alteraciones de la microcirculación.

Conclusiones temporarias

Conclusiones

- El desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica no estaría en relación a la gravedad de la injuria inicial, sino que dependería de injurias sucesivas (hemorragias, shock, sepsis, estrés quirúrgico o anestésico, etc.). Esto generaría, a su vez, una secreción constante, aunque no elevada, de las diversas citoquinas y los demás componentes de la cascada inflamatoria.

Si unimos secuencialmente los conceptos expresados, se podrían describir los sucesos evolutivos, la disfunción multiorgánica que lleva a la falla multiorgánica y al shock séptico, como siguen:

Definido el foco infeccioso (absceso, celulitis, endocarditis, peritonitis, foco gineco-obstétrico), la etapa siguiente sería la invasión al torrente sanguíneo de bacterias (bacteriemia) o sus productos (endo o exotoxinas).

Una vez que se ha producido este suceso, se activan las defensas del huésped: se pone en marcha el sistema mononuclear-macrofágico (monocitos, macrófagos, neutrófilos), se activan las células endoteliales; que, en su conjunto, ponen en marcha lo que se conoce con el nombre de "pánico inmunológico" al liberar mediadores de la cascada inflamatoria (FNT, IL-1, IL-2, IL-12, Complemento, trastornos en la coagulación, endorfinas, eicosanoides, radicales libres, interferón, quininas, óxido nítrico).

Por todo lo dicho anteriormente, es entendible que la evolución microbiológica sea independiente de la evolución clínica y que la mortalidad, por lo tanto, no dependa del germen causal.

Bibliografía consultada

- Amato MBP et al. Beneficial effects of the open lung approach with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
- Bone RC et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clinics* 2000;16:193-211.
- Cipolle MD et al. Secondary organ dysfunction: From clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clinics* 1993;9:261-97.
- Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997;112:S321-S329.
- Fein AM et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clinics* 2000;16:289-317.
- Gattinoni L et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *NEJM* 1995;333:1025-32.
- Hayes MA et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *NEJM* 1994;330:1717-22.
- Hickling KG et al. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnea in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7.
- Lugo G et al. Efectos de la hipotermia sobre la extracción y balance de oxígeno en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía mayor no cardíaca. *Rev Mex Anest* 1996;19:89-94.
- Lugo G et al. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1997;25:806-811.
- Michie HR et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *NEJM* 1988;318:1481-6.
- Olsen DM, Kane RL. A controlled trials of multiphasic screening. *N Eng J Med* 1976;294:925-929.
- Pakerson JR. Cost annalasis of laboratory test in ambulatory primary care. *J Fam Pract* 1978;7:1001.
- Paladino M, Gelsumino C. El paciente en estado crítico sometido a cirugía. *Rev Arg de Anest* 2001;59,3:200-217.
- Rangel-Fausto et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23.
- Robbins JA, Rose SD. Partial thromboplastin time as a screening test. *Ann Int Med* 1979;90:796.
- Rusell JA et al. The oxygen delivery/consumption controversy: approach to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;149:533-37.
- Van der Linden P et al. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J App Physiol* 1991;71:83-93.
- White PF et al. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-36.

Dirección Postal: Dr. Miguel Ángel Paladino,
Yerbal 450 - 9º A (1405) Buenos Aires.
E-mail: paladino@ciudad.com.ar