



Respuesta Orgánica a la Sepsis

J. A. NIETO, MD, SCC, FACS.

Palabras claves: Infección, Bacteremia, Sepsis, *Shock* séptico, Hipoperfusión tisular, Catabolismo, Respuesta neuroendocrina.

Los fenómenos que ocurren en la respuesta orgánica a la sepsis, se inician con una agresión local durante la cual la endotoxina bacteriana estimula el sistema monomacrófago para la producción del factor de necrosis tumoral; éste a su vez, facilita la liberación de citocinas endógenas y de radicales libres de oxígeno, activa el complemento, proceso durante el cual se liberan leucotrienos y prostaglandinas, las cascadas de la coagulación y la fibrinólisis y pone en marcha una serie de reflejos neuroendocrinos orientados a mantener la volemia y la perfusión tisular.

Todos estos efectos son interpretados por el sistema nervioso central que se manifiesta por presencia de dolor en la zona afectada, ansiedad generalmente causada por hipoxia e hipoperfusión cerebral y, de acuerdo con el estado evolutivo, alteración en el control térmico orgánico.

Se establece una respuesta a la agresión, manifestada inicialmente por tono adrenérgico, que es atendido por las reservas orgánicas mediante el incremento del catabolismo de las reservas grasas y proteicas; durante toda esta serie de eventos encadenados y en ocasiones simultáneos, el organismo puede llegar a establecer una deuda de oxígeno, deuda que finalmente lleva a la célula a estados hipometabólicos que la incapacitan para la respuesta recuperativa adecuada.

INTRODUCCION

La sepsis y su consecuencia final el *shock* séptico, es un proceso infeccioso que determina una serie de complejos desórdenes circulatorios y metabólicos que finalmente conducen a una inadecuada utilización de sustratos y a formación de energía en nivel celular; tratar de comprender en parte toda esta serie de reacciones, es el objeto de esta revisión.

Podríamos decir que la sepsis es una condición fisiopatológica que se encuentra comúnmente, que oscila dentro de un espectro de severidad que va de moderados y breves episodios de sepsis urinaria, hasta eventos que pueden atentar contra la vida, como lo es el *shock* séptico; tiene múltiples causas, puede originarse en infecciones causadas por gérmenes Gram negativos, Gram positivos, hongos o virus, y el cuadro clínico siempre es el mismo, independientemente de la causa que lo origina. Este estado clínico similar, refleja la liberación de iguales mediadores por parte del organismo durante el proceso infeccioso, que afectan siempre las mismas vías enzimáticas y producen reacciones celulares.

También puede presentarse en ausencia de gérmenes detectables y se denomina "Síndrome séptico" (1). En los años 80's se empezó a especular con las toxinas bacterianas y el LPS de la membrana bacteriana; con posterioridad se habló de la producción de citoquinas endógenas que actuarían como iniciadores y mediadores del cuadro clínico de la sepsis (2, 3).

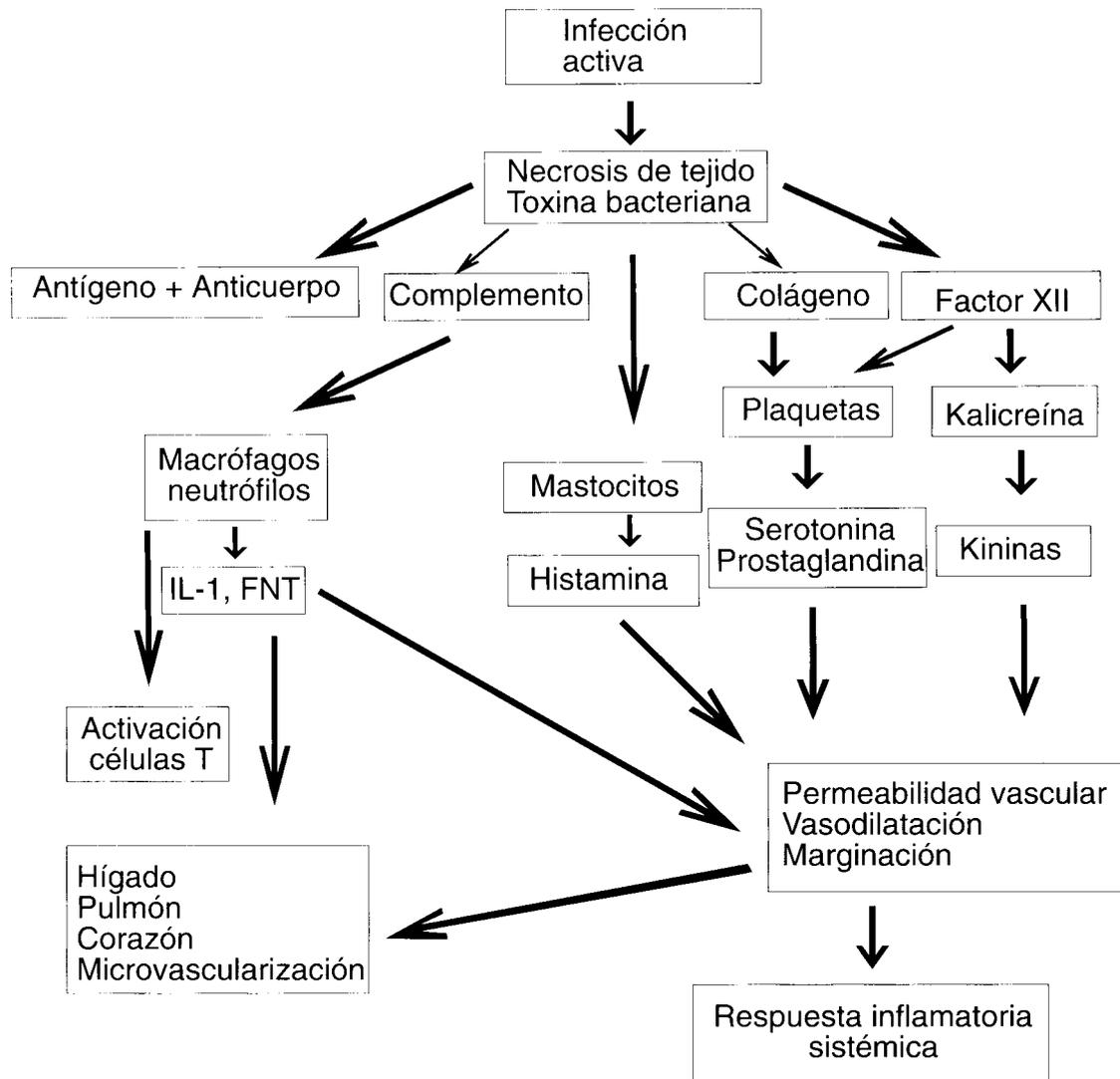
FISIOPATOLOGIA

La sepsis es una situación clínica que puede terminar abruptamente con la vida. Es el efecto clínico y la causa de cambios sistémicos en la homeostasis, que predisponen al desarrollo de la falla orgánica. El cuadro clínico de la sepsis y su consecuencia final el *shock* séptico, es el resultado de desórdenes en la función cardíaca, permeabilidad capilar, metabolismo celular y manejo del volumen circulatorio. Los mecanismos compensatorios que se ponen en funcionamiento en respuesta a esta agresión, se encuentran orientados a mantener la perfusión cardíaca y cerebral (4).

Un componente importante de la lesión asociada a la sepsis ocurre en nivel de la microvascularización que determina lesión endotelial, aumento de la permeabilidad capilar, pérdida de líquido, formación de edema y eventual trombosis capilar e isquemia.

Esta lesión microvascular se produce inicialmente por la activación del sistema inflamatorio y de las cascadas enzimáticas que se activan durante el fenómeno de reperfusión de áreas que han quedado isquémicas durante los

Doctor Julio Alberto Nieto Silva, Prof. Titular de Cirugía, Jefe División Asistencial, Hosp. Militar Central, Fac. de Med. Univ. Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia.



Modificado de Shaw JHF, Koea MHB: Metabolic basis for management of the septic surgical patient. World J Surg 1993; 17:154-64

Diagrama de flujo N° 1. Interrelación entre el sistema neuroendocrino y las citocinas, y sus efectos durante la sepsis.

eventos iniciales de la sepsis y del *shock* séptico. Hay producción de oxidantes endoteliales, activación de las cascadas del complemento, de la coagulación y la fibrinólisis, activación de los neutrófilos, producción de citoquinas por el sistema monomacrófago, producción de metabolitos derivados del ácido araquidónico, metabolismo anaeróbico, alteración en la utilización de sustratos energéticos y acidosis láctica (Diagrama de flujo N° 1).

TERMINOLOGIA

La Conferencia de Consenso realizada en Chicago en 1991 por parte del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica, estableció una serie de definiciones que pueden aplicarse a los pacientes con sepsis y sus consecuencias.

El término sepsis implica una respuesta clínica a la infección; este cuadro es similar, por no decir que idéntico, al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, cuadro que se presenta en ausencia de la infección, es decir, sin gérmenes viables demostrables en la sangre.

Esta respuesta inflamatoria sistémica la vemos asociada a un sinnúmero de situaciones clínicas, mucho antes de que se haya establecido el episodio infeccioso; la vemos en episodios de politraumas severos, en quemaduras extensas, en la pancreatitis, en situaciones de isquemia y en el *shock* hemorrágico, y es mediado por la liberación de citoquinas endógenas (5).

Este mismo escrito establece una serie de definiciones que tratan de racionalizar el uso de la terminología empleada al

rededor de los fenómenos que se originan en un cuadro infeccioso, así:

Infección: Respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos en fluidos o tejidos orgánicos.

Bacteremia: Presencia de microorganismos viables en la sangre.

Sepsis severa: Infección asociada con falla en la perfusión tisular o hipotensión.

Shock séptico: Sepsis con hipotensión asociada, a pesar de resucitación adecuada, con presencia de anomalías en la perfusión tisular.

MANIFESTACIONES

Se han descrito también una serie de criterios para definir el cuadro de sepsis, en donde la evidencia de infección se encuentra representada por el aislamiento mediante cultivo, o coloración de gérmenes en la sangre o los tejidos (6).

1. Evidencia de infección bacteriana

Hemocultivos positivos o cultivos positivos para gérmenes en el sitio de la infección.

2. Manifestaciones sépticas del huésped

2.1. Alteración de la temperatura, hipo o hipertermia

2.2. Taquicardia > 90 latidos/minuto

2.3. Polipnea > 20 respiraciones/minuto.

2.4. Evidencia de compromiso hemodinámico representada por

2.4.1. Hipotensión < 90 mmHg de TA sistólica.

2.4.2. Índice cardíaco elevado > 4 L/minuto

2.4.3. Resistencias vasculares bajas < 800 dinas/cm

2.5. Dos o más manifestaciones de hipoperfusión:

2.5.1. Acidosis metabólica (pH < 7.8, Lactato > 25 mmol, Déficit de base > 5 mmol)

2.5.2. Hipoxia < 75 mm O₂ a nivel del mar

2.5.3. Insuficiencia renal < 80 mL/hora

2.5.4. Manifestaciones de falla hepática. Bilirrubinas 2 veces la basal

2.5.5. Coagulopatía (Aumento de PT y PTT, plaquetas < 100.000)

2.5.6. Alteraciones del sensorio.

ACTIVACION DE MEDIADORES

Uno de los modelos mejor estudiados es el de la sepsis por Gram negativos y es necesario analizar algo de la estructura de estos gérmenes y dentro de ella, la cápsula exterior que contiene la fracción LPS o de lipopolisacárido en gran parte responsable de las respuestas orgánicas a la sepsis; se encuentra conformada por tres componentes:

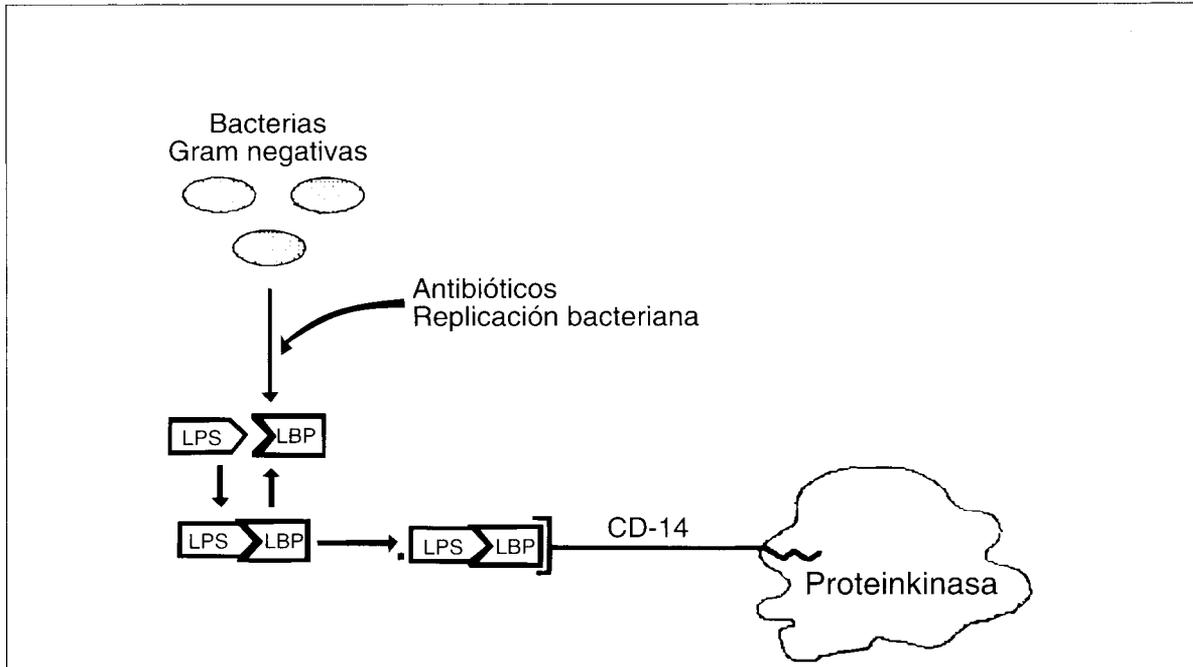
1. La fracción de polisacáridos que constituye el "Antígeno O", responsable de la variedad de serotipos que se encuentran dentro del grupo de bacterias Gram negativas.
2. Se une al "Core", fracción lipopolisacárida de alta complejidad que la une
3. Al "Lípido A" que es el responsable de gran parte de la toxicidad de los gérmenes Gram negativos (7).

Esta LPS interactúa con la membrana celular de los mamíferos por varios receptores (6, 7):

- a) Con el receptor CD11-CD18 responsable de la lesión del endotelio
- b) Con el receptor CD14 que liga el complejo LPS. LBP al macrófago
- c) Acetilando las LDL receptores de detoxicantes
- d) Interactuando con otras proteínas
- e) Interactuando con las lipoproteínas de la membrana celular.

El LPS puede producirse por el simple fraccionamiento de la membrana durante la replicación bacteriana o por la destrucción de la misma por la acción de los antibióticos. Cuando éstos son administrados la muerte bacteriana determina un rápido aumento en la sangre de endotoxina libre que refleja la destrucción de la membrana celular y la liberación de depósitos intracelulares de endotoxina. En conejos sometidos a sepsis con *Escherichia coli* se han podido determinar incrementos hasta 2.000 veces sobre la basal, luego de ser sometidos a terapia con gentamicina (8). En humanos afectados por sepsis por Gram negativos, se han detectado incrementos de endotoxina hasta 50 veces mayores luego de la aplicación intravenosa de antibióticos (9).

La endotoxina sola no genera los cambios hemodinámicos observados durante la sepsis; requiere de la interacción del lipopolisacárido y los mecanismos inmunológicos del huésped para la liberación de citoquinas y la subsecuente aparición del cuadro de *shock* séptico (6). El lipopolisacárido LPS se une a una lipoproteína captadora del lipopolisacárido BP que aumenta hasta 100 veces la acción del



Modificado de Giroir B P: Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. Crit Care Med 1993; 21(5): 780-9
 LPS = Lipopolisacárido. LBP = Proteína captadora de lipopolisacárido.

Fig. 1. Inducción de la síntesis de citocinas.

lipopolisacárido solo. Este complejo (LPS-LBP) se une al receptor CD14 presente en las células del sistema monomacrófago en donde, mediante la acción de una proteín-kinasa, se inicia la síntesis del Factor de Necrosis Tumoral (FNT), por medio de reacciones de transcripción y traslación de genes mensajeros preformados de FNT; esto determina la formación de monómeros de FNT, que a través de reacciones de clivaje, trimerización y secreción, forman fracciones de FNT maduro (10) (Fig. 1).

Este FNT es sintetizado por los macrófagos; el hígado contiene más del 80% de los macrófagos del cuerpo (11) y los monocitos, como una respuesta de defensa del organismo a la infección, tiene múltiples repercusiones biológicas; una de ellas es la de amplificar las respuestas inflamatorias; induce la liberación de otra serie de citoquinas a las que les ha prestado especial atención: IL-1 con la cual se superpone o coincide (12). IL-6, IL-8, Interferón Gama, mediadores que se autoestimulan unos a otros en nivel tisular e intravascular generando una cadena de acciones incontrolada, responsable de buena parte de la cadena de eventos que ocurren durante el cuadro de sepsis. Este se inicia, entonces, a partir de un foco infeccioso, sitio en donde inicialmente proliferan los microorganismos; éstos liberan toxinas endógenas, que viajan con el microorganismo al invadir el sistema circulatorio, o que pueden liberarse como exotoxinas a partir del lipopolisacárido de la membrana celular de la bacteria.

Estas toxinas endógenas, provocan la liberación de mediadores propios del huésped, a partir de células del sistema

hematológico e inmune, particularmente los macrófagos y los monocitos.

Como resultado final se produce una lesión del endotelio y de la célula miocárdica, con las manifestaciones clínicas de respuesta sistémica; la infección puede progresar a sepsis y causar alteraciones de la perfusión con hipotensión, *shock* séptico y falla orgánica múltiple.

Activación del complemento

Pero además de la activación de la cascada de las citoquinas, la LPS activa también las cascadas de la coagulación y la fibrinólisis, el complemento, específicamente las fracciones C3a y C5a responsables de la quimiotaxis y activación de los macrófagos, la cadena del ácido araquidónico y aumenta la producción de radicales oxidados producidos durante la fagocitosis por parte de los neutrófilos y macrófagos.

El complemento se puede activar por dos vías: mediante una reacción antígeno-anticuerpo o por la vía alterna del sistema de la properdina que puede ser activada por la acción de la cápsula bacteriana, específicamente por el lípido A; las dos van al paso C3a que aumenta la adhesión de los linfocitos, macrófagos y polimorfonucleares a la célula bacteriana. Al activarse la quimiotaxis, los polimorfonucleares son atraídos al área, iniciándose la adhesión de los neutrófilos y el inicio del ataque a la membrana estimulada por la fracción C3b. El complejo C5678 del complemento permite la lisis lenta de la membrana (13).

La adición de la fracción 9 permite la lisis rápida de la membrana, durante la cual se libera gran cantidad de radicales libres de oxígeno, enzimas líticas e IL-1, señal de captura y responsable en parte del estado febril; estos elementos van a lesionar la membrana endotelial y a aumentar su permeabilidad, facilitando el escape de fluidos (14).

La activación del complemento en el compartimiento hemático origina una serie de efectos lesivos, coagulación intravascular diseminada, vasodilatación y *shock*, lisis, daño de la célula endotelial y aumento de la permeabilidad. Esto conduce al fenómeno del "Tercer espacio", clínicamente reconocido como un aumento significativo del edema periférico visto en el paciente séptico; también causa edema parenquimatoso en órganos viscerales, hallazgo estrechamente relacionado con la falla múltiple de órganos. La agregación plaquetaria y de los leucocitos, causa embolismo en áreas críticas de la circulación microcapilar.

La depleción de elementos del complemento y leucocitos, ocasiona disminución de la localización, opsonización y lisis bacteriana con lo que se permite la proliferación bacteriana. Origina hipotensión y al alterar la permeabilidad capilar pulmonar es responsable, en parte, del SDRA (13).

Radicales libres de oxígeno

En situaciones estables y de normalidad, los átomos presentan sus orbitales pareados dando poca oportunidad de reacción. Por el contrario, en situaciones de inestabilidad, y de reperfusión posisquemia es una de ellas, los radicales libres pueden ser receptores o dadores de electrones; dentro de los radicales de oxígeno son importantes el superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales oxhidrilo, alcoxi y peroxi (4); ellos reaccionan con los elementos de la membrana celular, carbono, hidrógeno y nitrógeno mediante reacciones de oxidación y reducción.

Dentro de los efectos de los radicales libres u oxidantes se han descrito; 1) Alteración de la permeabilidad vascular. 2) Oxidación de los lípidos de la membrana celular que alteran su función. 3) Iniciación y perpetuación de las reacciones inflamatorias en nivel local y sistémico. 4) Ruptura de la matriz intersticial. 5) Alteración de la actividad fagocítica del macrófago. 6) Alteración del DNA celular. 7) Iniciación del metabolismo del ácido araquidónico. 8) Hemólisis de glóbulos rojos (15, 16).

La célula endotelial expuesta a la lesión posisquemia-reperfusión e hipoxia, presenta una rápida disminución en las concentraciones de ATP, hay aumento de AMP, adenosina, inosina e hipoxantina, con aumento de la relación xantinoxidasa/xantinodeshidrogenasa (4). (En situaciones de normalidad, esta enzima se sintetiza primordialmente bajo la forma D).

El aumento de xantinoxidasa e hipoxantina a expensas del metabolismo de las xantinas, produce aumentos importantes en las concentraciones de radicales libres de oxígeno, oxidantes o reductores, que producen lesión de ambas membranas (neutrófilo y célula endotelial), aumentando la adhesión e incrementando la quimiotaxis.

Con la disminución de la concentración de oxígeno y de ATP intracelular, la permeabilidad de la membrana se altera, la entrada del calcio (17) hace que la xantinodeshidrogenasa se convierta en xantinoxidasa que en presencia de oxígeno durante la reperfusión, genera la producción de más radicales libres de oxígeno. Adicionalmente, el aumento en la concentración intracelular de adenosina produce vasodilatación local que puede explicar parcialmente la baja de las resistencias vasculares observadas en la sepsis.

Activación de los neutrófilos

Para que la lesión del endotelio se produzca, se requiere a adhesión del neutrófilo. Cuando esto ocurre, se establece un medio ambiente común entre la célula endotelial y el neutrófilo; en este micromedio ambiente, las proteasas liberadas por el neutrófilo y los radicales libres de oxígeno, actúan de manera simultánea, determinando una lesión de la célula endotelial, facilitando la aparición de edema y trombosis (18). En adición a la adhesión, la agregación entre los neutrófilos juega un papel importante en la oclusión y trombosis de las vénulas poscapilares durante la activación generalizada, lo que determina isquemia.

La adhesión y agregación de los neutrófilos está mediada por una glicoproteína, el complejo CD11-CD18. Este complejo está compuesto de tres dímeros con tres cadenas **alfa** (CD11a, CD11b, CD11c) enlazado a una cadena **beta** común (CD18). Estas subunidades interactúan con el endotelio celular, determinando la adhesión del neutrófilo al endotelio. El empleo experimental de anticuerpos monoclonales contra esta glicoproteína, reduce sustancialmente la adhesión de los neutrófilos en modelos de isquemia mesentérica y situaciones posreperfusión post *shock* hemorrágico, disminuyendo el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (19).

Esta activación de los polimorfonucleares neutrófilos es importante como productora de efectores celulares, esenciales para la protección contra infecciones por bacterias y hongos, en donde la producción de inmunoglobulinas y factores del complemento actúan como opsoninas y facilitan la fagocitosis por medio de los polimorfonucleares, benéfica en la respuesta del organismo a la infección; también, como toda respuesta exagerada, es nociva para el huésped por la gran cantidad de radicales libres de oxígeno y enzimas líticas que se producen (20).

Activación de las cascadas de la coagulación y la fibrinólisis

Lesionado el endotelio microvascular, las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto. Su activación genera tromboxano A2 y adenosina difosfato, que determinan la agregación de otras plaquetas aumentando el conglomerado plaquetario. La activación simultánea de la cascada de la coagulación genera trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno y lo convierte en fibrina que fortifica aún más el conglomerado plaquetario. En situaciones de normalidad, la producción de trombina se autorregula, lo que estimula al endotelio a producir prostaciclina (PGI-2) que limita el crecimiento del trombo plaquetario.

La activación de la cascada de la coagulación puede iniciarse por acción del LPS sobre el factor XII o de Hageman, activando todos los factores procoagulantes que llevan a la activación del fibrinógeno a fibrina que solidifica el trombo plaquetario, ocasionando trombosis intravascular diseminada (21).

De otra parte, el LPS que favorece la agregación de los polimorfonucleares y la lesión del endotelio, activa el plasminógeno, facilitando la degradación de la fibrina por la plasmina. De manera resumida se producen los siguientes efectos:

1. Consumo de plaquetas y factores de coagulación, que llevan a la aparición de sangrado.
2. Formación local y difusa de trombos de fibrina con consecuencias importantes de isquemia e hipoperfusión orgánica.
3. Activación del sistema fibrinolítico para contrarrestar la formación de fibrina, con destrucción de fibrinógeno circulante y aparición en la circulación de PDF.

Activación del ácido araquidónico

El araquidónico es un ácido graso que se encuentra presente en las membranas celulares de la mayoría de los tejidos y es el más importante precursor de eicosanoides; una vez liberado el ácido araquidónico por la activación de las plaquetas, se metaboliza rápidamente por vía de la lipooxigenasa a ácido 5-hidroperoxieicostranoico, y a partir de él todos los leucotrienos (22).

Por vía de la ciclooxigenasa, se sintetiza la prostaglandina H₂, que puede tomar tres caminos: a prostaciclina (PGI-2), que la inhibe; o a la síntesis de PGD-2, PGE-2, PGF-2. Los metabolitos de la ciclooxigenasa participan en la inflamación, lesión térmica, hipertensión de origen renal, enfermedad acidopéptica, vasoconstricción, anormalidades en la función plaquetaria, fiebre y *shock* (23).

El tromboxano A₂ (TXA₂) causa agregación plaquetaria y de neutrófilos, vasoconstricción de los lechos vasculares, especialmente pulmonar, coronario, renal y esplácnico, broncoconstricción e incrementa la permeabilidad de las uniones de membrana, con lo que facilita el escape de fluidos. Las plaquetas son una de las principales fuentes de TXA₂ y ya hemos visto cómo ellas se activan en contacto con el colágeno una vez lesionado el endotelio.

La prostaciclina (PGI-2), como quedó dicho, es otro de los productos del ácido araquidónico. Ha demostrado que disminuye la adhesividad plaquetaria, actuando como antiagregante plaquetario; inhibe *in vivo* la formación del trombo a través del mecanismo que aumenta el AMP cíclico intracitoplásmico. Administrada por vía intravenosa en perros con permeabilidad aumentada inducida experimentalmente, produjo disminución de la presión en la arteria pulmonar y alivió la dificultad respiratoria (24).

En líneas generales, se podría decir que los leucotrienos son potentes estimuladores de la quimiotaxis de los neutrófilos y de su adhesividad, y tienen efectos profundos en

la función cardíaca tanto por su repercusión en el flujo coronario como por su acción en la contractilidad. Son capaces de alterar el flujo sanguíneo de varios lechos vasculares y son importantes en la regulación de la circulación periférica y presión sanguínea sistémica, así como en la permeabilidad vascular. Por sus efectos directos sobre los vasos a través del reclutamiento de las células inflamatorias, contribuyen probablemente al edema no hidrostático asociado con estos síndromes (25).

RESPUESTA NEUROENDOCRINA

Las pérdidas del fluido que originan todas estas acciones, determina una disminución del llenado venoso, del gasto cardíaco, de la perfusión tisular y de la liberación de oxígeno a los tejidos. Esta caída en el fluido se manifiesta clínicamente por una disminución en la PVC, en la presión de llenado cardíaco, en la cuña y la precarga.

La respuesta inicial del organismo ante el trauma y la sepsis es tal vez el mayor trauma orgánico; es fundamentalmente de tipo adrenérgico, orientada a mantener la volemia y la perfusión, por medio de un aumento del gasto cardíaco mediante taquicardia refleja; este ciclo inicial de la respuesta es denominado fase EBB. La segunda fase o hipermetabólica (FLOW) es de tipo endocrino y orientada a brindar el aporte energético que demandan todas estas acciones.

La sepsis se caracteriza por un aumento en la actividad simpática como respuesta al dolor, la hipoxia y la hipotensión. Los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina aumentan rápidamente con la iniciación del *shock* séptico (26) y permanecen elevadas durante varios días. Este eje hipotálamo-hipofisario es activado en unión con la hiperactividad autónoma. Hay elevación en los niveles de hormona de crecimiento y prolactina (27) luego del inicio del *shock* séptico, aunque los niveles circulantes del factor de crecimiento I, similar a la insulina, permanecen normales o levemente disminuidos (28).

Los niveles plasmáticos de ACTH en pacientes con peritonitis, aumentan en los sobrevivientes, en tanto que permanecen normales en los casos que fallecen (26). El aumento en la concentración plasmática de ACTH incrementa la secreción de cortisol y otros corticosteroides por la corteza suprarrenal (29).

En respuesta a la hipotensión e hipoperfusión tisular, hay aumento en la secreción de hormona antidiurética (ADH) por la hipófisis posterior (30) y de aldosterona por la corteza suprarrenal (31); todas estas acciones están orientadas a retener agua y sodio con el fin de recuperar la volemia, para mantener la perfusión cerebral, cardíaca y renal. Al aumentar la hipovolemia se produce hipoperfusión renal y suprarrenal lo que activa los sistemas de renina, angiotensina y aldosterona (30). Ante repetidas disminuciones en el gasto cardíaco, se establecen nuevas redistribuciones del flujo sanguíneo, manteniéndose la perfusión cerebral a expensas de hipoperfusión renal y esplácnica, que ocasiona

oliguria e isquemia mesentérica. Subsecuentes disminuciones del volumen circulante, exceden los mecanismos compensatorios orgánicos por debajo de una presión arterial media (PAM) < 70 mmHg; aparece entonces hipoperfusión cerebral, caracterizada por ansiedad, agresividad y pérdida de la consciencia.

Hay aumentos en la concentración plasmática de glucagón (32), pero la respuesta de los niveles de insulina no es consistente durante la sepsis. Varios investigadores han documentado aumento en sus niveles plasmáticos (33) o disminución de los mismos (34) en el paciente séptico. La hiperglicemia observada en el enfermo séptico puede reflejar resistencia periférica a la acción de la insulina si ésta se encuentra asociada a determinaciones elevadas de insulina plasmática; de otra parte, también puede reflejar hiperactividad simpática, la cual origina hipoinsulinemia, hiperglucagonemia y gluconeogénesis (35) como veremos más adelante.

EFFECTOS ORGANICOS

1. Sistema cardiovascular.

Las etapas iniciales del *shock* séptico se caracterizan por la aparición de taquicardia, ensanchamiento de la presión del pulso e hipotensión. El principal problema en el paciente séptico es la disminución de las resistencias vasculares periféricas (36) debido a la dilatación de los esfínteres precapilares y a un aumento en la permeabilidad de los lechos venosos poscapilares.

Los mecanismos subyacentes de estas condiciones son complejos y reflejan no solamente un aumento de la permeabilidad vascular que acompaña la respuesta inflamatoria en el lugar de la infección, sino también una respuesta generalizada que compromete adicionalmente los lechos pulmonares y miocutáneos (35). Los mediadores locales de este aumento en la permeabilidad vascular, incluyen histamina, ácido láctico, serotonina, bradikina y adenosina (37). La presencia de LPS y complemento lleva a la activación de los macrófagos, producción de FNT, IL-1, IL-2, cada uno de los cuales produce colapso vascular generalizado cuando se administra por vía intravenosa (38). Se ha observado disminución del gasto cardíaco en el paciente no reanimado, aunque con volúmenes adecuados de reposición, el gasto cardíaco se incrementa (39).

2. Sistema respiratorio

En el nivel pulmonar, las manifestaciones más evidentes son: 1) Alteración de la mecánica ventilatoria. 2) Hipoxemia arterial. 3) Edema pulmonar no cardiogénico por el escape de líquido a los alvéolos. 4) Aumento de las resistencias pulmonares que se manifiestan por hipertensión pulmonar. 5) Defectuosa extracción de oxígeno. Todos estos cambios configuran el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA).

Gran parte de estas acciones son mediadas por las prostaglandinas (36-38), especialmente el TXA₂, por el sequestro de neutrófilos dentro de los capilares pulmonares,

por el aumento del FNT y por la elastasa liberada de los granulocitos (40).

3. Tracto gastrointestinal

La falla del tracto gastrointestinal es común durante el *shock* séptico. Esto determina una inadecuada nutrición, reducción de la resistencia normal a las bacterias y alteración de los mecanismos de la barrera mucosa. La aparición de íleo adinámico en el paciente séptico, casi siempre indica la presencia de colecciones intraabdominales o retroperitoneales, debido a la liberación local de catecolaminas en las terminaciones nerviosas del sistema simpático dentro de la pared intestinal (41).

El íleo prolongado y el inadecuado soporte nutricional, llevan a la atrofia de las vellosidades intestinales, que reflejan un aumento en la rata de catabolismo de las proteínas intestinales para proveer sustrato para la gluconeogénesis (42). La barrera mucosa intestinal se altera y una de sus funciones, cual es la de resistir a las bacterias, se afecta por compromiso de las uniones intercelulares (41) lo cual facilita la translocación bacteriana.

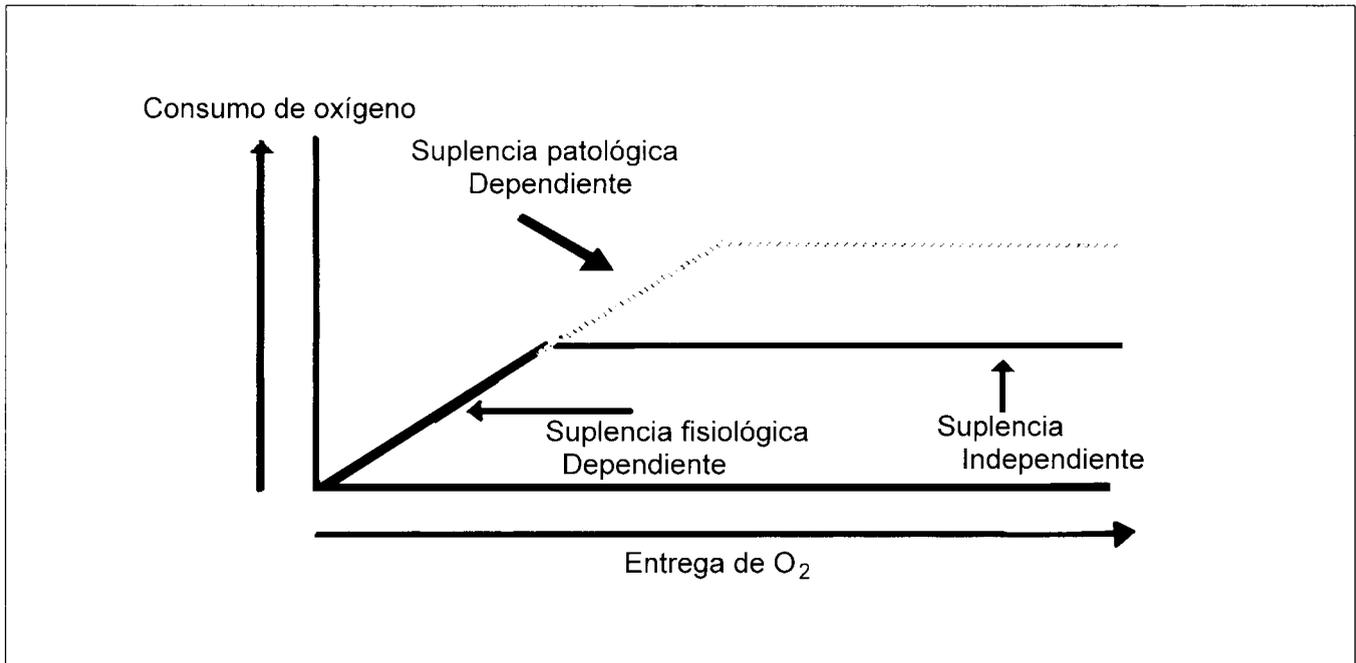
También pueden presentarse ulceraciones de la mucosa gástrica como secuelas del *shock* y la sepsis. La etiología de esta situación no es clara; se especula con la isquemia de la mucosa que acompaña a los estados de *shock*, que puede asociarse a fenómenos de retrodifusión de hidrogeniones (43).

Recientemente otros investigadores han inculcado a los radicales libres de oxígeno de lesionar la mucosa gástrica (44).

METABOLISMO DE SUSTRATOS ENERGÉTICOS

Todas estas acciones determinan consumo de energía tanto mayor cuanto más severo sea el trauma al que se ve expuesto el organismo; puede ir de un consumo superior al 20% de los gastos basales en un postoperatorio normal, pero sin que se incremente el consumo de proteínas hasta un 70% adicional en casos de sepsis abdominal, pudiendo llegar hasta un 120% de los requerimientos basales en los casos de sepsis con compromiso sistémico múltiple (45). Las características de este hipermetabolismo incluyen un aumento en el consumo de energía durante el reposo, aumento en el consumo de oxígeno, del gasto cardíaco, de la producción de dióxido de carbono, aumento en el consumo de carbohidratos, grasas y aminoácidos como fuentes para la producción de energía, aumento en las pérdidas de nitrógeno por orina, y reducción de las resistencias vasculares sistémicas (46).

La primera falla ocurre en el metabolismo oxidativo de la glucosa, inicialmente en nivel muscular y posteriormente en el hígado. Hay disminución de la piruvato-deshidrogenasa, con la cual el piruvato no puede entrar al ciclo de Krebs, acumulándose en la forma de lactato (47).



Modificado de De la Hoz J: Síndrome de múltiples fallas de órganos. Cirugía y Hospital, Schering Plough 1993; 2:14

Fig. 2. Consumo y entrega de oxígeno. En situaciones de normalidad, el consumo de O₂ no es dependiente del aumento en la entrega sino de la actividad metabólica. En el paciente con sepsis, el aumento es dependiente de niveles supranormales de entrega, por un aumento en la extracción.

La segunda situación que se presenta es la destrucción de proteína muscular; los aminoácidos resultantes y la alanina son llevados al hígado en donde son desaminados con eliminación de los productos nitrogenados por la orina, lo que explica la alta pérdida de nitrógeno urinario, indicativo del canibalismo orgánico durante la sepsis (48). Los esqueletos carbonatados de los aminoácidos, el glicerol y el lactato, son empleados en la gluconeogénesis, regulados por las catecolaminas, cortisol y glucagón y escapan al control de la insulina (49).

En tercera instancia, la lipólisis se incrementa y esta situación se refleja en la oxidación de triglicéridos y ácidos grasos que ingresan también al ciclo de la glucogénesis para la producción de energía.

El aumento en el consumo de energía se asocia con un cociente respiratorio de 0.8, rango mayor que el del ayuno (0.7) y más bajo que el de la oxidación de la glucosa sola (1.0). Esto indica una oxidación mixta, representada aproximadamente en un 30% por la oxidación de aminoácidos, 40% por la glucosa y 30% a partir de las grasas (46).

Consumo de oxígeno

El consumo de oxígeno en el *shock* séptico ha sido objeto de muchos debates y gran confusión; en situaciones de normalidad, la cantidad de oxígeno transportado a los te-

jididos es el producto del contenido de oxígeno en la sangre arterial sistémica, lo cual refleja primariamente la cantidad de hemoglobina presente y su saturación por el oxígeno, y el gasto cardíaco que, a su vez, es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen latido; la oxigenación de los tejidos frecuentemente está reducida en los pacientes politraumatizados y sépticos (25).

En situaciones de normalidad, el consumo de oxígeno es independiente de la liberación por encima de un nivel crítico de 10 mL/kg/min y depende, dentro de otras variables, de la actividad metabólica. Cuando la liberación de oxígeno disminuye hasta este rango, la rata de extracción se incrementa de manera tal, que el consumo se mantiene estable, pero se manifiesta por una mayor desaturación de la sangre venosa mixta. Cuando disminuye por debajo de este rango crítico, la rata de extracción no puede incrementarse con la misma rapidez, y el consumo de oxígeno disminuye rápidamente a pesar de las necesidades incrementadas de la célula (50). En este momento es necesario definir un concepto muy importante, cual es el de deuda de oxígeno, que es el requerimiento de oxígeno que la célula necesita adicional al que se le está suministrando para sus necesidades metabólicas (15). El resultado de una deficiente liberación de oxígeno, a pesar del aumento en la extracción del mismo por los tejidos, es una célula hipometabólica con disminución en la producción de energía con relación a los requerimientos que el estado de sepsis o el *shock* séptico demandan (Fig. 2).

ABSTRACT

The phenomena involved in the organic response to sepsis initiate with a local aggression that stimulates through the bacterial endotoxin the monocytic and macrophagic systems; these, in turn, produce the tumor necrotizing factor (TNF) which facilitates the liberation of endogenous cytokines and oxygen free radicals, activate the complement by freeing leukotrienes and prostaglandins, liberate the clotting and fibrinolysis cascades and start a series of neuroendocrine reflexes oriented to maintain the intravascular volume and tissue perfusion.

All of these effects are interpreted by the central nervous system as pain in the affected zone, anxiety caused by hypoxia and cerebral hypoperfusion. In accordance with the evolutive state of the response an alteration of the organic thermal control is produced.

A response to aggression is established initially by adrenergic tone, which is attended by the organic reserves through an increase of the catabolism of the proteins and fatty acids. Throughout these events, which are usually tied up and occasionally simultaneous, the body can establish an oxygen debt, which eventually takes the cell to a hypo-metabolic state that incapacitates it for an adequate recuperative response.

REFERENCIAS

1. Bone R C, Fisher C J, Clemmer T P: Sepsis Syndrome: A valid clinical syndrome. *Crit Care Med* 1989; 17; 390: 3
2. Brown J, Grosso M, Harken A: Cytokines, sepsis and the surgeon. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 568-72
3. Carrico C J, Meakins J, Marshall J C: Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg* 21: 196-208
4. Mileski W J: Sepsis. What it is and how recognize it. *Surg Clin North Am.* 71 1991 (4): 749-64
5. Bone R C et al: ACCP/SCCIN/Consensus Conference. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-58
6. Dunn D L: Gram negative bacterial sepsis and sepsis syndrome. *Surg Clin North Am* 1994; 74 (3): 621-35
7. Martin W J, Young L S: Bacterias Gram negativas entericas y pseudomonas En: Simmons, R L, Howard, R J: *Infecciones Quirúrgicas*. 1a. Ed. Salvat Editores S. A., Barcelona 1984 ; 58- 73
8. Shenep J I, Mogan K A, Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental Gram negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984; 150: 280-8
9. Shenep J I, Flynn P M, Barret F F: Serial quantiation of endotoxemia and bacteremia during therapy for Gram negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1988; 157: 565-8
10. Giroir B P: Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993; 21 (5): 780-9
11. Wardel E N: Kupffer cells and their function. *Liver* 1987; 7: 63-75
12. Pinsky M R, Matschack G M: Multiple systems organ failure: Failure on host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5 (2): 199-220
13. Meakins S L, Simmons R L: Inmunidad humoral a la infección y sistema del complemento. En: Simmons R L, Howard R J: *Infecciones Quirúrgicas*. 1a. Ed. Salvat Editores S. A. Barcelona 1984; 272-82
14. Visner M C, Cerra F B, Anderson R W: Respuestas hemodinámicas y metabólicas. En: Simmons R L, Howard R J: *Infecciones Quirúrgicas*. 1a. Ed. Salvat Editores S.A., Barcelona 1984; 342
15. Demling R H, Lalonde C, Ikegami K: Physiologic support of the septic patient. *Surg Clin North Am* 1994; 74 (3) 637-58
16. Machiedo G W, Powel R J, Rush B F et al: The incidence of decrease red blood cell deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple system organ failure. *Arch Surg* 1989; 124: 1386-9
17. Zaloga G P, Washburn D, Black K W et al: Human sepsis increase lymphocyte intracellular calcium. *Crit Care Med* 21 (2): 196-202
18. Weis S: Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med* 1989; 320: 365-76
19. Mileski W, Winn R, Pohlman T et al: Inhibition of neutrophils (PMN) adherence with the monoclonal antibody (MAb) 60.3 during resuscitation from hemorrhage shock in primates. *Surgery* 1990; 108: 206-12
20. Vindenes H, Bjercknes R: Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following bur injury: Alteration of FC receptor and complement-receptor expression and of opsonophagocytosis. *J Trauma* 1994; 30: (2): 61-7
21. Bang N U: Diagnosis and management of bleeding disorders. In: Shoemaker W C, Ayres S, Grenvik A et al: *Textbook of Critical Care*. 2a Ed. W B Saunders Company. Phyladelphia 1989; pp. 869-6
22. Henderson W R Jr: Eicosanoids and lung inflammation. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135: 1176-86
23. Fletcher J R, Ramweel W R: Prostaglandins in shock. To give or to clock. *Adv Shock Res* 1980; 3: 57-63
24. Kadowitz P J, Clapnic B M, Feigen L P et al: Pulmonary and sistemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PG12. *J Appl Physiol* 1977; 45: 953-62
25. De la Hoz J: Síndrome de Múltiples Falas de Organos. *Cirugía y Hospital Shering Plough S. A.* 1993; 2: 7-9
26. Baue A E, Gunther B, Hartl W et al: Altered hormonal activity in severely ill patients after injury or sepsis. *Arch Surg* 1984; 119: 1125-34
27. Carey L C, Cloutier C T, Lowery B D: Growth hormona and adrenal cortical response to shock and trauma in humans. *Ann Surg* 1971; 174: 451-8
28. Hewker F H, Stewart P M, Baxter R C: Relationship of somatomedin C/insulin-like growth factor- I levels to conventional nutritional indices in critical ill patients. *Crit Care Med* 1987; 15: 732-9

29. Shaw J H F, Koea J B: Metabolic basis for management of the septic surgical patient. *World J Surg* 1993; 17: 154-64
30. Morgan R J, Martyn J A, Philbin D M et al: Water metabolism and antidiuretic hormone response following thermal injury. *J Trauma* 1980; 20: 468-72
31. Hume D M, Egdahl R H: The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann Surg* 1959; 150: 697-705
32. Wilmore D Lindsey C A, Moylan J A et al: Hyperglucagonemia after burns. *Lancet* 1974; 1: 73-81
33. Kahn C R: Insulin resistance, insulin insensibility and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27: 1893-5
34. Clowes G H A Jr, Martin H, Walji S et al: Blood insulin response to blood glucose levels in high output sepsis and the septic shock. *Am J Surg* 1978; 135: 577-603
35. Ryan N T: Metabolic adaptations for energy production during trauma and sepsis. *Surg Clin North Am* 1978; 56: 1073-184
36. Groeneweld A B, Bronsveld W, Thijs L G: Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986; 99: 240-52
37. O'Donnell T F Jr, Clowes G H A, Tahino R C et al: Kinins activation in the blood of patients with sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 539-66
38. Michie H R, Njzoub J A, O'Dwier S T et al: Both Cyclooxygenase-dependent and cyclooxygenase-independent pathways, mediate neuroendocrine response in human. *Surgery* 1990; 108: 254- 62
39. Parker M M, Shelhammer J H, Bacharach S L et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-502
40. Tanaka H, Sugimoto H, Yoshioka T et al: Role of granulocyte elastase in tissue injury in patients with septic shock complicated by multiple organ failure. *Ann Surg* 1991; 213: 81-90
41. Lindquist B: Propulsive gastrointestinal motility related to retroperitoneal irritation. *Acta Chir Scand. Suppl* 1968; 384: 1-7
42. Herskowitz K, Souba W W: Intestinal glutamine metabolism during critical illness: a surgical perspective. *Nutrition* 1990; 6: 199-206
43. Lucas C E, Sugawa C, Riddle J et al: Natural history and surgical dilemma of stress gastric bleeding. *Arch Surg* 1971; 102: 266-72
44. Stein H, Hinder R, Oosthuizen M: Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion: Protective role of the antioxidant glutathione. *Surgery* 1990; 108: 467-72
45. O'Keefe S J, Sender P M, James W P: Catabolic loss of nitrogen in response to surgery. *Lancet* 1974; 2: 1035-42
46. Cerra F B: Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 101 (1): 1-14
47. Clowes G H A, O'Donnell T F, Blackburn G: Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 1169-72
48. Cerra F B, Upson D, Angelico R et al: Branched chains support postoperative synthesis. *Surgery* 1982; 02: 192-9
49. Long C, Birkan R, Geiger J: Contribution of skeletal muscle protein in elevated rates of whole-body protein catabolism in trauma patients. *Am J Clin Nut* 1981; 34: 1087
50. Nelson L D: Application of venous saturation monitoring. In: Civetta J M, Taylor R W, Kirby R R: *Critical Care*. 1a. Ed. J. B. Lippincott Company, London, 1988 pp. 327-34