

11224
20
10



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

.....
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
"HOSPITAL MOCEL"



CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO

**CORRELACIONES METABOLICAS Y
FISIOLOGICAS EN SEPSIS HUMANAS**

TRABAJO DE REVISION BIBLIOGRAFICA

Que Presenta

Dr. Luis Gonzalo Pérez Clavos

Para obtener el Grado de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DIR. DE TESIS

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

México, D. F.

1987.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CORRELACIONES METABOLICAS
Y FISIOLOGICAS EN SEPSIS
HUMANA

I N D I C E

	Págs.
1.- OBJETIVOS.....	1
2.- INTRODUCCION.....	2
3.- PARAMETROS DE EVALUACION FISIOLÓGICA.....	6
4.- CLASIFICACION DEL ESTADO FISIOLÓGICO.....	10
Estado A	
Estado B	
Estado C	
Estado D	
5.- EL ESTADO COMO UN DELINEADOR DE INTERACCION FISIOLÓGICA EN SEPSIS.....	15
6.- RELACIONES CARDIORESPIRATORIAS EN SEPSIS.....	18
7.- RELACIONES CARDIOPULMONARES EN SEPSIS.....	29
8.- TRAYECTORIAS DEL CAMBIO FISIOLÓGICO Y SU SIGNIFICADO CLINICO.....	35
9.- EL ESTADO FISIOLÓGICO COMO UNA MANIFESTACION DEL PATRON DE ANORMALIDADES METABOLICAS.....	43
10.- PLANO METABOLICO COMO UNA GUIA EN EL ANALISIS DE RUTA DE LA UTILIZACION DAÑADA DE SUSTRATO EN SEPSIS Y TRAUMA..	49
11.- CONSIDERACIONES ESTADISTICAS CON RELACION A LAS ANORMALIDADES EN LAS VIAS METABOLICAS EN SEPSIS.....	53
12.- ANALISIS ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS EN LA INTERACCION DEL SUSTRATO EN LAS RESPUESTAS SEPTICAS Y NO SEPTICAS POR ANALISIS DE VIA.....	60

	Págs.
13.- DISCUSION.....	70
13.1 INTERACCIONES ALAMINA/LACTATO EN LA REGULACION DEL PIRUVATO.....	70
13.2 EFECTO HIPERGLICEMICO DE LA SEPSIS.....	70
13.3 EL PAPEL DEL GLUCAGON.....	71
13.4 REGULACION DE LOS ACIDOS GRASOS.....	72
13.5 SINTESIS DE UREA.....	74
13.6 INTERRELACIONES ENTRE GLUCONEOGENESIS Y LA SINTESIS DE UREA.....	76
13.7 EL PAPEL DEL VAIVEN DEL HIDROGENO.....	77
13.8 METABOLISMO CETOACIDO.....	78
13.9 SEPSIS VERSUS LESION NO SEPTICA.....	79
14.- CONCLUSION.....	80
14.1 LA SECUENCIA DE DESORDENES METABOLICOS Y FISIOLOGICOS EN SEPSIS.....	80
INDICE DE ABREVIATURAS.....	85
BIBLIOGRAFIA.....	89

1.- OBJETIVOS

- 1.- Relación analítica de los parámetros de evaluación fisiológica.
- 2.- Análisis de la clasificación del estado fisiológico de acuerdo con -- las demandas energéticas y patrones de anormalidades metabólicas.
- 3.- Estudio de la relación cardiorespiratoria en sepsis, trayectorias del cambio fisiopatológico y su significación clínica.
- 4.- Presentación de las interrelaciones fisiológicas y metabólicas en pacientes con sepsis y trauma.
- 5.- Interrelación de las alteraciones circulatorias de metabolitos de la glucosa, aminoácidos de cadena ramificada, aminoácidos aromáticos, -- aminoácidos involucrados en la síntesis de urea, metabolitos grasos, cuerpos cetónicos, hormonas reguladoras de la glucosa, dentro del músculo, hígado y tejido adiposo.
- 6.- Secuencia de formación de déficit energético y del incremento de neurotransmisores falsos que resultan del catabolismo incompleto de aminoácidos aromáticos.
- 7.- Estudio de la descompensación cardiogénica en sepsis y comparar con -- los estados A y B sépticos hiperdinámicos.
- 8.- Análisis de las respuestas adaptativas cardiovasculares periféricas -- en el paciente séptico en función de la relación ventilación-perfusión cardiopulmonar.

2.- INTRODUCCION

La respuesta séptica en el hombre parece ser una enfermedad en la cual el agente infectante induce a un estado de control metabólico desordenado en el huésped. La regulación anormal de las vías metabólicas causa una desviación de la utilización del sustrato hacia gluconeogénesis, formación de cuerpos cetónicos y una reducción en el metabolismo de producción de energía oxidativa. Este estado de insuficiencia metabólica se refleja en el patrón de compensación cardiorrespiratoria, vascular y fisiológica. La magnitud precisa de la compensación fisiológica resultante y su proporción y dirección de cambio puede ser cuantificada por el uso de trayectorias del estado fisiológico, los cuales también reflejan la magnitud de los desarreglos metabólicos fundamentales. Se discuten las implicaciones pronósticas y terapéuticas de estos cambios.

La respuesta fisiológica a lesión séptica severa en el hombre es el resultado de una interacción compleja entre mecanismos compensatorios cardíacos, vasculares y pulmonares mediados por el sistema simpático en respuesta a un desorden fundamental de metabolismo intermediario iniciado por el proceso séptico. Los aspectos cualitativos de esta respuesta son fundamentalmente diferentes de aquellos vistos en la respuesta normal al trauma o a un gran stress quirúrgico no séptico, la naturaleza de esta respuesta y su magnitud puede ser representado cuantitativamente por un análisis cuidadoso del patrón de las anomalías fisiológicas y sus cambios a través del tiempo. La estrechez de la correlación entre las anomalías fisiológicas y metabólicas en sepsis humana severa sugiere que

los mecanismos fundamentales de la compensación fisiológica están directamente mediados por la necesidad categórica de responder al proceso metabólico anormal. Debido a este enlace, el patrón de anomalías fisiológicas provee la clave de la clasificación clínica. Es el principio de organización por el cual se entiende y se exploran los mecanismos de control bioquímico alterados del metabolismo intermediario, en un intento de entender los mecanismos posibles para toxicidad en el proceso séptico.

El primer adelanto importante en el entendimiento del proceso séptico en el hombre vino como resultado de la buena voluntad de un número de investigadores en abandonar el estudio de choque de endotoxinas experimental en modelos animales y en intentar de desarrollar técnicas de estudio de la respuesta cardiovascular en la sepsis humana. Las observaciones por Weil, Shubin y Biddle, MacLean y cols., Clowes y cols., y Siegel y cols., (1, 2, 6, 14) demostraron claramente que la respuesta inicial a la enfermedad séptica humana severa es un estado hiperdinámico caracterizado por un aumento en el gasto cardíaco y una caída en la resistencia vascular.

También fue demostrado que la disminución en el tono vascular, lo cual refleja la presión: relación de flujo del cuerpo, fue desproporcionada al aumento en el gasto cardíaco. Como resultado los pacientes sépticos tuvieron una resistencia vascular más baja para el mismo flujo corporal que el encontrado en pacientes con stress traumático, y fue diferente de aquel de pacientes en estado de choque hipovolémico o cardiogénico, en donde la relación de tono vascular estuvo aumentada en comparación a lo normal.

Una observación clave en revelar algunos de los secretos del proceso séptico con relevancia al concepto que las anomalías fundamentales en el metabolismo intermediario podrían ser un componente importante en la sepsis fue que mientras la mayor parte de pacientes tenían el consumo de oxígeno aumentado, en la mayor parte de pacientes sépticos hiperdinámicos enfermos seriamente, la disminución en las relaciones de tono vascular se acompañó con una caída en el consumo de oxígeno y acidosis metabólica. Esta disminución en la toma de oxígeno posteriormente se encontró que fue una falla de extracción en vez de una falla en la entrega de oxígeno, como es visto en el choque hipovolémico o cardiogénico. Debido a la correlación cercana entre la disminución del tono vascular y la caída del consumo de oxígeno debido a la elevación del contenido de oxígeno venoso mezclado, este fenómeno fue inicialmente interpretado como siendo compatible con un corto circuito arteriovenoso fisiológico en los cuales los lechos capilares fueron desviados por la apertura de vasculatura patológica, posiblemente en el área de la inflamación.

Sin embargo, los estudios subsecuentes sugirieron que, mientras algunos corto circuitos pre capilares podrían ser llevados a través de la piel y áreas de tejido de granulación, hubo también un aumento en el flujo microvascular en los lechos remotos del proceso séptico primario, y estudios con xenon de músculo esquelético demostraron un aumento en lugar de una disminución del flujo capilar.

También vino a ser aparente que los pacientes en el estado de alto consumo de oxígeno de compensación séptica pudieran hacer la transición -

hacia el estado de bajo consumo de oxígeno. Además, la oscilación considerable entre estos estados pudiera ocurrir hasta que el paciente ya recuperado, en virtud del drenaje satisfactorio y la terapia antibiótica de su infección, o sucumbido en los estragos del proceso séptico. También vino a ser claro que las variedades fisiológicas medibles las cuales estuvieron convencionalmente siendo usadas como índices clínicos convenientes tuvieron un patrón distinto de interacción y así este patrón pudo servir como una firma fisiopatológica de la naturaleza cualitativa de la severidad del proceso séptico. Fue una descripción del proceso fundamental, como se reflejó en el patrón de estas medidas, las cuales se convirtieron en el gol de los investigadores sofisticados. Esta realización, de que había un proceso a ser definido, en vez de simplemente un grupo de variables fisiológicas a ser medidas, fue el rayo relampagueante intelectual, el cual dio una vista a los hombres ciegos buscando en la masa elefantina de datos fisiológicos y bioquímicos anormales en sepsis.

3.- PARAMETROS DE EVALUACION FISIOLÓGICA

En un intento de cuantificar el patrón de anomalías fisiológicas vistas en el paciente séptico, los principios de reconocimiento de patrón estadístico fueron aplicados a algunos de los datos fisiológicos obtenidos de pacientes con varias formas de choque y enfermedades críticas, incluyendo sepsis severa. El concepto básico fundamental atrás de este acercamiento fue desarrollar un marco de referencia, por el cual los patrones fisiopatológicos anormales pudieran ser discriminados de las respuestas de stress adaptativas anormales a la lesión. Usando este marco de referencia, un concepto corolario fue determinar una escala métrica por el cual un cambio en el patrón de respuesta de un paciente pudiera ser cuantificado de un período de tiempo al siguiente. Con el fin de llevar esto a cabo, Siegel y sus colegas y Friedman, Goldwyn y Siegel estudiaron 695 grupos de 11 variables fisiológicas obtenidas simultáneamente de 157 pacientes estudiados en varios períodos de tiempo durante los cursos de sus enfermedades críticas. En algunos casos los pacientes estuvieron en control o estados preoperatorio sin alguna evidencia de respuesta al stress, y en otros períodos de tiempo estos pacientes manifestaron estados de choque hipovolémico, cardiogénico o séptico. Este grupo de base de 11 medidas luego fue correlacionado con los datos clínicos relevantes temporalmente obtenidos de los mismos pacientes.

Cada estudio consistió de un grupo multivariable de datos obtenidos simultáneamente. Estos incluyeron la determinación del gasto cardíaco

co por la técnica de dilución del indicador usando colorante verde indocianina inyectado en la aurícula derecha con muestreo en el sistema arterial por computación del índice cardíaco (IC), y medidas de la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), presión media de la aurícula derecha (PADm), PO_2 , PCO_2 , pH, concentración de hemoglobina y saturación de sangre arterial y venosa mezclada. El P_{50} de la sangre fue determinado de una muestra de sangre venosa mezclada por una adaptación de la técnica de Kelman. De estos datos la diferencia de oxígeno arteriovenoso -- ($Da-vO_2$) fue derivado, y el índice de consumo de oxígeno (IVO_2) computado como el producto del índice cardíaco regula la $Da-vO_2$. La resistencia periférica total (RPT), volumen por latido (VS) y trabajo cardíaco por minuto fue computado por fórmulas standard, y un índice respiratorio (IR) -- fue obtenido por el cual se estimó el gradiente AaO_2/PaO_2 efectivo, para el ajuste de la FIO_2 por presión barométrica, PH_2O a la temperatura del cuerpo y $PaCO_2$ (como una estimación de PAO_2).

En suma, otros dos parámetros de función cardíaca fueron obtenidos de la curva de dilución del indicador obtenida a través de la circulación central. Estos fueron el tiempo dispersivo pulmonar (td), el cual ha sido mostrado a ser primariamente una medición del tiempo de tránsito medio del contenido de colorante en la sangre que cruza el lecho vascular pulmonar, y el mezclado cardíaco o tiempo de mezclado (tm). Del td en segundos se regula el índice cardíaco (en litros por segundo), uno puede obtener una medida del volumen sanguíneo dispersivo pulmonar ($VD=(td \times IC = VD/sup-m)$) lo cual ha sido mostrado experimentalmente a ser entre 10% del

volumen sanguíneo pulmonar, obtenido de la inyección del colorante en la arteria pulmonar con muestreo en la aurícula izquierda. El t_m es la constante de tiempo de tinción del contenido de colorante en la sangre del ventrículo izquierdo y ha sido mostrado a reflejar direccionalmente factores, los cuales aumentan la relación de fuerza-velocidad del miocardio reduciendo la duración del estado activo contractil. Sigue la función $1/e$, la cual significa que en un t_m solamente 37% del colorante permanece en el ventrículo, en dos t_m solamente 14% permanece, y por tres t_m solamente el 5% del colorante residual es izquierdo. De este tiempo al 95% de tinción es posible computar una fracción de eyección cardíaca por minuto (FE).

$$(FE = 1 - \frac{3t_m}{60})$$

Esto representa la proporción de volumen sanguíneo en el corazón durante 1 minuto, lo cual está involucrado en la función de fracción de eyección. Es análogo, pero no idéntico con la fracción de eyección angiográfica. Tiene un punto final preciso, el 95% de tinción, pero es, en efecto, la media de todas las fracciones de eyección por latido durante el período de tinción estudiado. Tiene la ventaja de poder ser obtenido a la cabeza de la cama por técnicas de dilución de indicador standard sin rayos x, técnicas de aclaramiento radioactivo, o equipo caro de imagen nuclear que sea necesario. La FE, y alguna medida de la fracción de eyección, están influenciadas ambas por las dinámicas contráctiles intrínsecas del miocardio y por los efectos de postcarga de RPT. Así, representa un punto en la curva de fuerza-velocidad del miocardio. De la determi

nación del VS y la FE, una estimación de la media efectiva del volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo (VFDVI) durante el período de observación es obtenida. En esto se estima

$$\text{VFDVI} = \frac{\text{VS}}{\text{FE}} \quad (\text{Ej: } \frac{100 \text{ ml}}{0.50} = 200 \text{ ml VFDVI})$$

4.- CLASIFICACION DEL ESTADO FISIOLÓGICO

De estos datos primarios, un marco de referencia de 11 variables fisiológicas fue desarrollado, el cual permite la delineación del estado de compensación normal de pacientes más viejos o de alto riesgo. Definiendo este estado (Fig. 1), las variables fisiológicas primarias de IC, FC, presión arterial media (PAM), PAM media, tiempo de eyección sistólica (TE), tiempo de tránsito medio dispersivo pulmonar, la constante de tiempo de mezclado cardíaco, la diferencia de oxígeno arteriovenoso y la PO_2 (PvO_2), PCO_2 ($PvCO_2$) y pH (pH_v) de sangre venosa mezclada son usados para definir un marco de referencia normal al cual las variables de otros tipos de pacientes pueden ser comparadas por virtud de sus desviaciones standard, positiva o negativa del estado R de referencia normal (desviación standard cero = círculo negro en Fig. 1).

Comparado a este grupo control de referencia (estado R), el espectro entero de la severidad clínica en pacientes con trauma, sepsis o choque cardiogénico puede ser vista en términos de cuatro estados fisiopatológicos: A, B, C, y D. El paciente prototipo para cada uno de estos estados anormales puede ser descrito por los patrones fisiológicos de las medidas multivariadas (cuatro patrones en esquinas de Fig. 1).

El estado A es una respuesta normal al stress vista en sepsis compensada y después de trauma o una cirugía mayor.

Está caracterizada por un aumento en la frecuencia cardíaca y el -

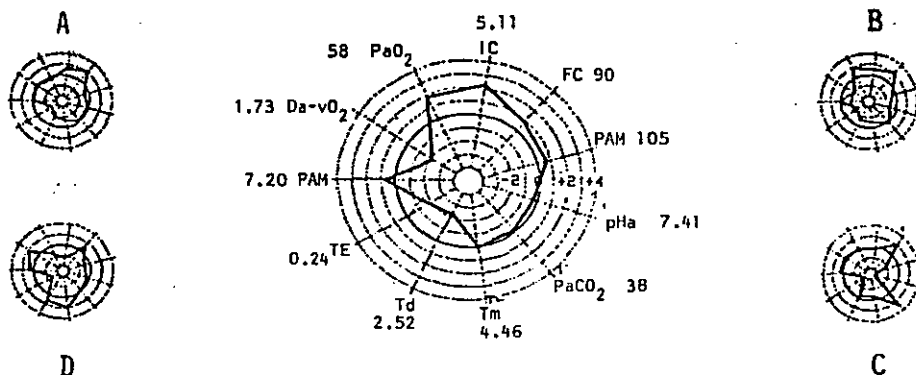


FIGURA 1. Impresión de computadora de un estudio de un paciente de 65 -- años de edad, séptico con perforación intestinal y absceso intraabdominal. El patrón fisiológico del estado B en el círculo central del diagrama es comparado con los cuatro tipos fisiopatológicos (A, B, C, y D) el estado R de referencia que valora la distancia y el radio de cada estado fisiopa--tológico.

índice cardíaco, y una mejoría en la contractilidad (t_m reducido y FE - - aumentado), y un aumento en el consumo de oxígeno sin alguna evidencia de anormalidad metabólica. Los estados B y C representan etapas de severi--dad en aumento características de deterioro en el proceso séptico. En el estado B, un patrón cardiovascular hiperdinámico falla en aportar las ne--cesidades periféricas adecuadas, y hay una extracción de oxígeno reducida (diferencia de oxígeno arteriovenoso reducida y acidosis metabólica). En el estado C, la descompensación respiratoria es super impuesta sobre el - proceso séptico desbalanceado visto en el estado B, y ocurre una acidosis metabólica y respiratoria profunda. El estado C es característico del --choque séptico profundo con hipotensión a pesar del gasto cardíaco normal

o aumentado, y está marcado por una posterior caída en el tono vascular arterial. Es también visto en los síndromes de dificultad respiratoria aguda postraumática o postoperatoria.

En contraste con los estados B y C, el D, o estado cardiogénico, - representa un patrón de falla miocárdica primaria en vez de falla periférica primaria. Los rasgos característicos de este estado son una caída - en el gasto cardíaco, una declinación en la contractilidad cardíaca manifestada por un tiempo de mezclado prolongado con FE_v reducido, y una ampliación de la diferencia de oxígeno arteriovenoso. El tiempo de tránsito medio dispersivo también se incrementa así como se eleva el volumen -- sanguíneo pulmonar con la falla cardíaca. Hipotensión y acidosis pueden ocurrir. Este es el patrón visto en infarto agudo del miocardio hemodinámicamente significativo. Es el patrón más comunmente visto en pacientes de injertos de desviación de la arteria coronaria (CABG) en postoperatorios inmediatos usualmente resolviéndose hacia un estado A en unas pocas horas.

Cada uno de estos estados prototipos (R, A, B, C, y D) pueden ser considerados como un punto clave en un hiperespacio fisiológico multidimensional (Fig. 1), en donde cada variable fisiológica representa una dimensión análoga a una dimensión física en espacio. En relación a un hiperespacio fisiológico, el estado fisiológico multivariable de un paciente real individual puede ser reducido midiendo su distancia en un momento dado en tiempo da cada uno de los puntos del prototipo de los estados medios (R, A, B, C o D). La naturaleza y el grado de la insuficiencia fi--

siológica del paciente puede así ser cuantificada de su distancia absoluta de un estado dado o de los radios de distancia entre varios estados.

La Figura 1 muestra la impresión de computadora de un estudio de un paciente de 56 años de edad, severamente enfermo, séptico con perforación intestinal y formación de absceso intraabdominal. El patrón fisiológico del estado B demostrado por el paciente en el círculo central del diagrama, es comparado a los cuatro patrones de estado prototipo (A, B, C y D) y el estado R de referencia (círculo obscuro perfecto en todos los patrones). Esta figura también muestra la distancia específica del paciente de cada estado y algunos radios de distancia de estado importantes. Cada paciente en este estudio fue evaluado con relación a estas clasificaciones de estado. Como será discutido posteriormente, un estado fisiológico de un paciente tiene alguna relación cuantificable a todos los otros estados. Sin embargo, para propósitos de clasificación el paciente es designado por la distancia de estado más cercana, ya sea en estado A, B, C, D, o R en algún momento del estudio dado.

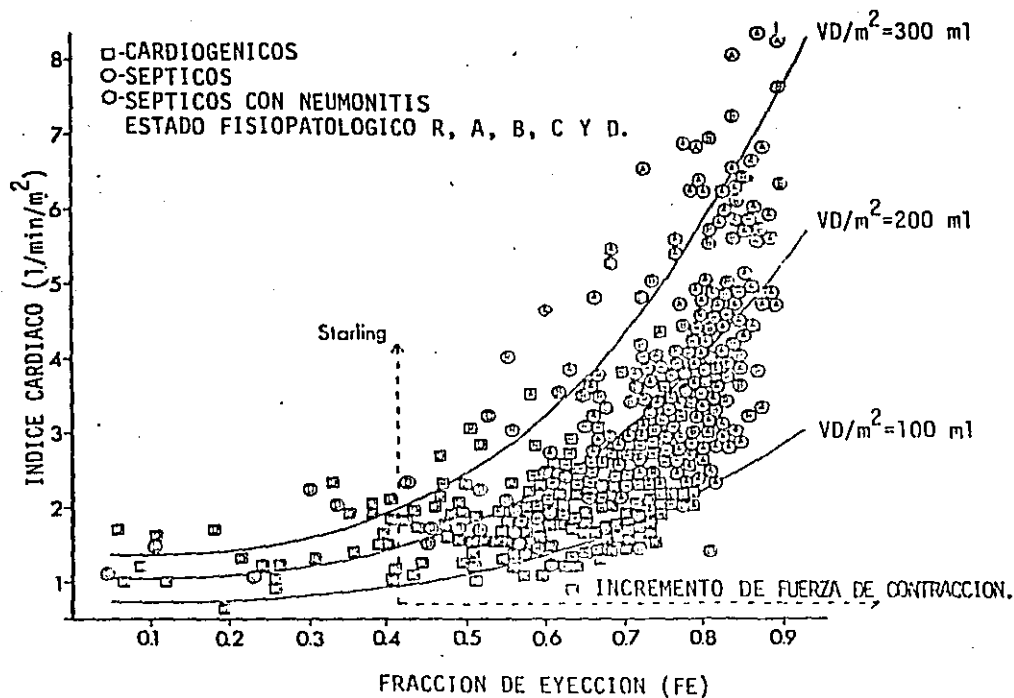


FIGURA 2. Relación entre el índice cardíaco, volumen sanguíneo pulmonar (volumen disperso pulmonar por metro cuadrado de área de superficie corporal) en 374 pacientes y la relación con la fracción de eyección. En este estudio se incluyeron 202 pacientes sépticos y cardiogénicos no sépticos 172.

5.- EL ESTADO COMO UN DELINEADOR DE INTERACCION FISIOLÓGICA EN SEPSIS

La naturaleza de las interacciones cardiopulmonares vasculares en sepsis está hecha más entendible por la realización que en un momento dado en tiempo el paciente está en un estado de adaptación fisiológica particular. La naturaleza de esta interacción determina el tipo de adaptación compensatoria, la cual él manifiesta en respuestas a este insulto -- séptico. En la Fig. 2 es mostrada la relación entre el índice cardíaco, fracción de eyección cardíaca, el volumen sanguíneo pulmonar (volumen dispersivo pulmonar por metro cuadrado de área de superficie corporal) de -- 374 observaciones, incluyendo ambos estudios de sépticos (202) y cardiogénicos no sépticos (172) de 151 pacientes críticamente enfermos no usados previamente para derivación de las clasificaciones de estado original. - Los pacientes no sépticos postraumáticos y pacientes de cirugía general - no están incluidos en esta figura. Cada estudio está marcado en relación al estado de compensación fisiológica.

En esta figura, así como también en las otras interacciones fisiológicas o metabólicas demostrables, una ecuación de regresión simple o -- múltiple es demostrada. Para ayudar al lector a entender el significado de una ecuación de regresión dada, la cual estima la interacción de las - variables independientes, en predecir la que es dependiente, dos estadísticas son mostradas. El coeficiente de determinación (r^2) el cual es el cuadro del coeficiente de correlación ordinario (r), indica que la frac-- ción de la variación en la variable dependiente (y) la regresión es posi-

ble de explicar. Este es un standard mucho más riguroso que la estadística de correlación ordinaria (r), ya que por ejemplo una r de +0.70 es -- equivalente a un r^2 de 0.49. Sin embargo, la r^2 estadística permite una medida directa de la fracción de variabilidad. Si todo lo de la variabilidad fuera contado para la regresión indicada, entonces $r^2 = 1.0$. Al -- grado que los factores que intervienen no considerados en la regresión -- son responsables para la variabilidad en y , entonces r^2 disminuirá hacia el valor 0.

La estadística F examina la hipótesis nula de que no hay relación entre las variables independientes (x) y la variable dependiente. El radio F es el producto de dos factores, el radio de variación explicado a -- inexplorado

$$\frac{r^2}{1.0 - r^2}$$

y el radio del número de observaciones (n) al número de variables (m) en donde los coeficientes de regresión están siendo estimados

$$\text{Si } F = \frac{\frac{r^2}{1.0 - r^2}}{\frac{n - m - 1.0}{m}} \times \frac{n - m - 1.0}{m}$$

es grande, la hipótesis nula es rechazada. La probabilidad (valor p) derivada de este radio F estará inversamente relacionada al valor F como -- una función del número de grados de libertad en la variable y observación

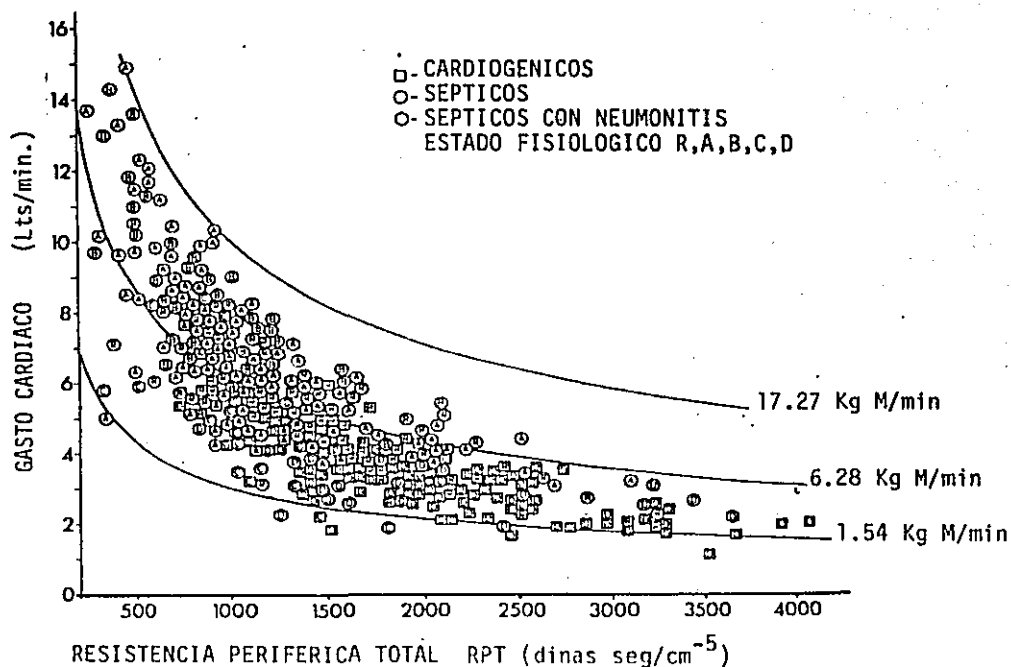


FIGURA 3. Relación entre el gasto cardíaco y resistencias periféricas totales, las RPT son determinantes del GC, los pacientes sépticos hiperdinámicos en estado B y A con GC más de 8 l/min tienen RPT disminuidas menor de 1,100 dinas $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$.

en los grupos de medición. Así mientras r^2 estima la longitud real de la relación fisiológica en cuestión, F indica lo creíble de esta estimación, siendo más creíble si es mantenido sobre un gran número de observaciones.

6.- RELACIONES CARDIORESPIRATORIAS EN SEPSIS

Los datos mostrados en la Fig. 2, hacen claro que el nivel del gasto cardíaco en ambos pacientes cardiogénicos y sépticos críticamente enfermos es determinado por factores de Starling e inotrópicos ($r^2 = 0.793$, $F = 708.6$). En estos pacientes el flujo (índice cardíaco) puede ser aumentado ya sea por aumento en la reserva de volumen de llenado disponible al corazón izquierdo (el volumen dispersivo pulmonar) o aumentando las dinámicas de fuerza-velocidad contractil del corazón izquierdo (fracción de eyección cardíaca) o por combinación de ambos. Estudios previos han mostrado que un volumen dispersivo pulmonar preoperatorio normal (DV/sq m) - en el paciente aóseo de alto riesgo es aproximadamente 200 ml/sq m, el índice cardíaco normal (IC) es 2.5 litros/sq m, y el tm normal basado en la fracción de eyección cardíaca (FE) es 0.77 (77%). Con respecto a los pacientes sépticos, estos datos demuestran que aproximadamente todos los estudios con índices cardíacos altos (más arriba de 4 litros/min/sq m) son de pacientes sépticos con estados fisiológicos A o B, y los índices cardíacos más altos son encontrados ya sea en pacientes en estado B o en pacientes en estado A quienes pueden ser mostrados por sus distancias de estado a estar más cercanas a la transición del estado B. Los pacientes con mayor descompensación cardiogénica quienes están en un estado D tienen fracciones de eyección más bajas, y muchos de ellos, especialmente pacientes quienes han tenido desviación cardiopulmonar, podrían también tener un componente de volumen sanguíneo pulmonar dispersivo reducido (DV/sq m menor de 200 ml) secundario a la hipovolemia relativa.

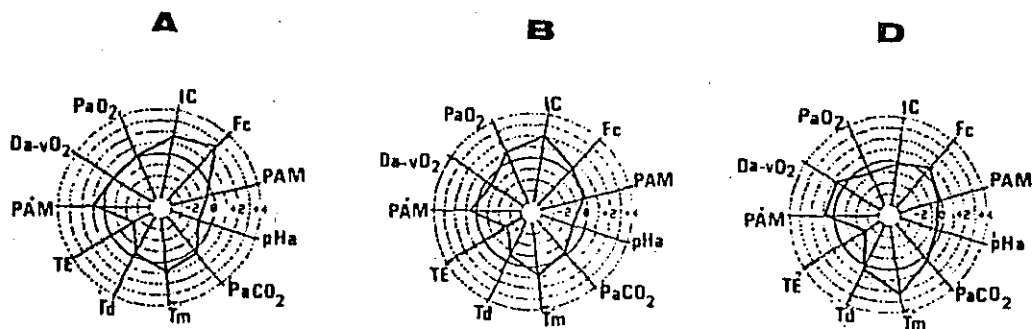


FIGURA 4. Pacientes con severa sepsis en estados transicionales: Estado A con balance fisiológico normal, estado D con descompensación cardíaca, estado B con alteraciones metabólicas.

El punto importante es que los pacientes sépticos con depresión miocárdica de estado D muestran índices cardíacos reducidos a pesar de los volúmenes sanguíneos pulmonares relativamente grandes debido a la depresión contráctil miocárdica de moderada a severa (FE menor de 0.60). Realmente hay poca diferencia en el efecto neto de la descompensación cardiovascular en los pacientes sépticos con depresión miocárdica y aquellos con síndromes cardiogénicos primarios. Entendiendo ésto hace posible tratar efectivamente estos pacientes sépticos en estado D con agentes inotrópicos con el fin de aumentar sus fracciones de eyección cardíaca y para facilitarles en mantener los índices cardíacos característicos del estado A, paciente séptico bien compensado.

El papel del sistema vascular periférico como un determinante mayor ($r^2 = 0.680$, $F = 718.2$) del nivel del gasto cardíaco en el paciente séptico es mostrado en la Fig. 3. Esta figura demuestra que los pacientes sépticos muy hiperdinámicos en estado B especialmente, y en estado A, con gastos cardíacos mayores de 8 litros/min tienen una resistencia vascular periférica marcadamente reducida (RPT menor de 1,100 dinas sec cm^{-5}). Estos son los mismos pacientes quienes son mostrados en la Fig. 2 que tienen fracciones de eyección cardíaca elevadas. Puede ser visto que los pacientes en estado D séptico con descompensación cardiogénica tienen RPT normal o aumentado y se comportan de un modo similar a aquél visto en los pacientes con gasto cardíaco bajo con síndromes cardiogénicos primarios. Esta figura también hace dos puntos adicionales con respecto al papel de las resistencias periféricas bajas fisiopatológicamente en sepsis. Lo primero es que los pacientes en estado B y los pacientes en estado A extremadamente hiperdinámicos tienen resistencias vasculares las cuales están marcadamente desproporcionadas a los niveles de flujo. Como ha sido reportado previamente, estos pacientes realmente tienen relaciones de tono vascular reducido, lo cual parece ser la lesión fisiopatológica fundamental de sepsis. Segundo, aun en la presencia de RPT bajo o aparentemente normal, por reducción posterior de la resistencia vascular a una fracción de eyección baja (sepsis en estado D), uno puede producir una elevación en el gasto cardíaco. Esto provee una justificación para el uso de agentes vasodilatadores reductores de la postcarga en pacientes sépticos con depresión miocárdica para permitirles funcionar en un punto más favorable sobre una relación de fuerza-velocidad miocárdica más pobre.

PACIENTES CON NEUMONITIS

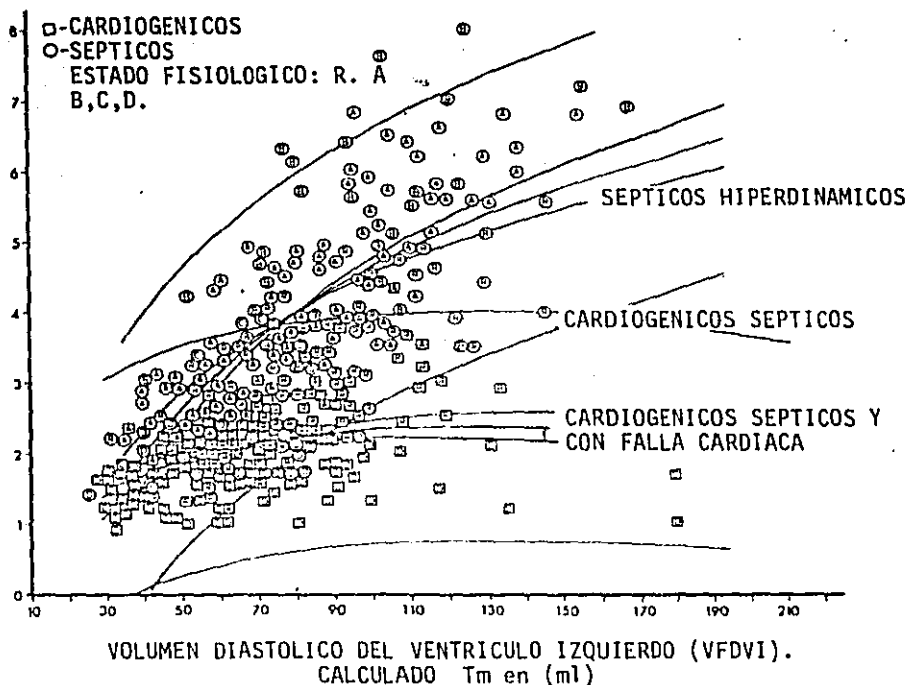


FIGURA 5. Relación entre el índice cardíaco y el volumen diastólico del ventrículo izquierdo en los pacientes sépticos hiperdinámicos (R,A,B,) y los pacientes cardiogénicos no sépticos y pacientes sépticos en estado D, ambos muestran elevación del IC como una función positiva del aumento del volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo (VFDVI).

Sin embargo, el aspecto más significativo de la fisiopatología relevante de sepsis es vista en la determinación del trabajo cardíaco por minuto. Por líneas gráficas del trabajo cardíaco por minuto constante -- (Fig. 3), es evidente que los pacientes sépticos en estado A y B de gasto

alto hiperdinámico, quienes tienen fracciones de eyección cardíaca grandes y resistencias vasculares bajas, están de todas maneras forzados a hacer enormes cantidades de trabajo relacionado con el flujo, aun así la postcarga es muy baja. Ya que el nivel normal de trabajo cardíaco por minuto es del orden de 6.0 kg m/min, es de significación fisiopatológica considerable en sepsis que la mayor parte de pacientes sépticos severamente enfermos son forzados por su proceso de enfermedad a llevar a cabo un trabajo por minuto en gran exceso de esta figura, arriba de 17 kg m/min de trabajo cardíaco. Este nivel de trabajo por minuto se acerca al encontrado en ejercicio máximo, excepto, en vez de siendo stressado a este nivel por unos pocos minutos como en el trabajo muscular máximo, el paciente enfermo séptico en estado A o B hiperdinámico debe de llevar a cabo en este nivel de trabajo cardíaco por días o semanas o días mientras el proceso séptico se desarrolla.

El mayor stress miocárdico inducido por el requerimiento de llevar a cabo esta gran cantidad de trabajo de flujo no incommonmente resulta en el desarrollo de depresión miocárdica o falla miocárdica actual, y como será mostrado posteriormente, esto podría ser debido a las anormalidades metabólicas fundamentales, las cuales restringen la disponibilidad o utilización de los combustibles metabólicos. La transición de insuficiencia metabólica en sepsis a depresión miocárdica es mostrada en la Figura 4. Se muestran los patrones fisiológicos en serie obtenidos de un hombre de 62 años de edad, quien tenía peritonitis severa y sepsis posterior a infarto de intestino delgado con salida de materia fecal a toda la cavidad

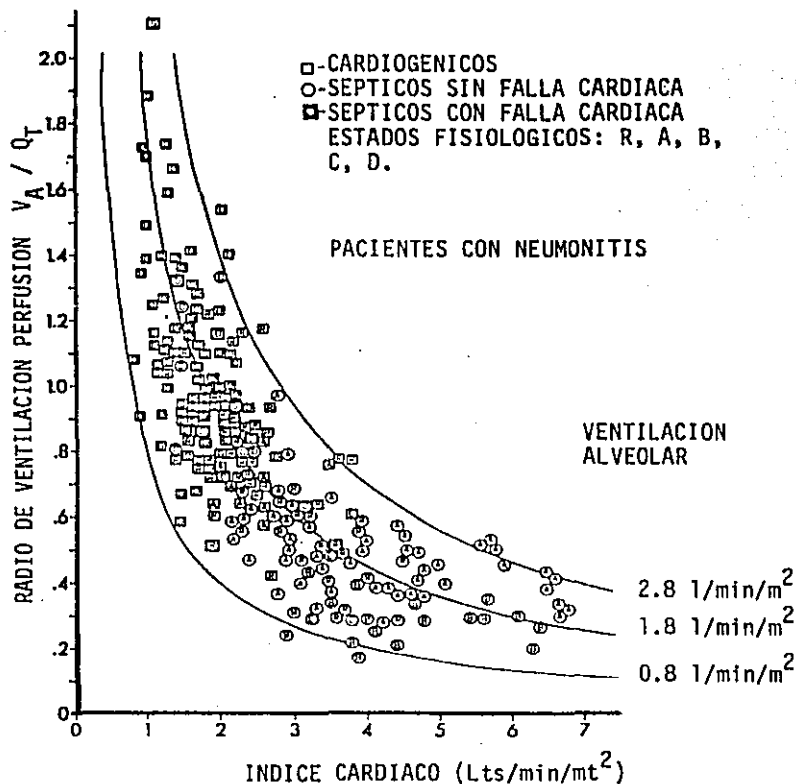


FIGURA 6. Muestra la relación entre el nivel aumentado de índice cardíaco y el radio de ventilación perfusión los pacientes en estado hiperdinámico (estado B) tienen índice cardíaco y fracciones de eyección bajas e índice cardíaco alto.

peritoneal. Este paciente presentó después necrosis de la herida y dehiscencia y también manifestó neumonitis severa. Los tres estudios en la Figura 4 muestran aspectos del curso secuencial en su transición de una respuesta al stress de estado A compensado con aumento en el gasto cardíaco y consumo de oxígeno adecuado, a un patrón desbalanceado de estado B con estrechamiento de la diferencia de oxígeno arteriovenoso y descompensación metabólica, y finalmente a un estado D de descompensación miocárdi

ca con reducción en la fracción de eyección (produciendo prolongación en T_m y caída en el índice cardíaco). Esta secuencia clásica de transiciones de estado demuestra la vulnerabilidad del paciente séptico hiperdinámico, especialmente uno que manifiesta un estado B de desbalance metabólico, a falla miocárdica, y se enfatiza la necesidad de reconocimiento temprano y terapia para esta descompensación miocárdica por el uso de agentes inotrópicos cardíacos.

La importancia de las relaciones clásicas de Starling Sarnoff a la compensación fisiológica, evidenciado por la clasificación de estado, es también mostrada en la Figura 5, la cual muestra la relación entre el volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo (computado de la fracción de eyección t_m y el índice cardíaco) para pacientes sépticos en estado normodinámico R y estados A y B hiperdinámicos, y para pacientes en estado D séptico y cardiogénicos no sépticos. En esta figura la media, error standard de la media (SEM) y la desviación standard ± 2 (SD) para el rango de las curvas de Starling de estos dos grupos son mostrados. En los pacientes sépticos hiperdinámicos (R,A,B) uno puede ver que hay una desviación hacia la izquierda en la cual un aumento marcado en el flujo cardíaco ocurre en un volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo relativamente pequeño. En este grupo de pacientes, puede también ser visto que los pacientes en estado B quienes han sido mostrados a tener una resistencia vascular muy baja y un consumo de oxígeno reducido -- quienes son principalmente, los únicos en caer en o arriba del límite confidencial de +95%, sugiriendo que el aumento de flujo es una compensación mediada por el simpático a la relación de tono vascular anormal.

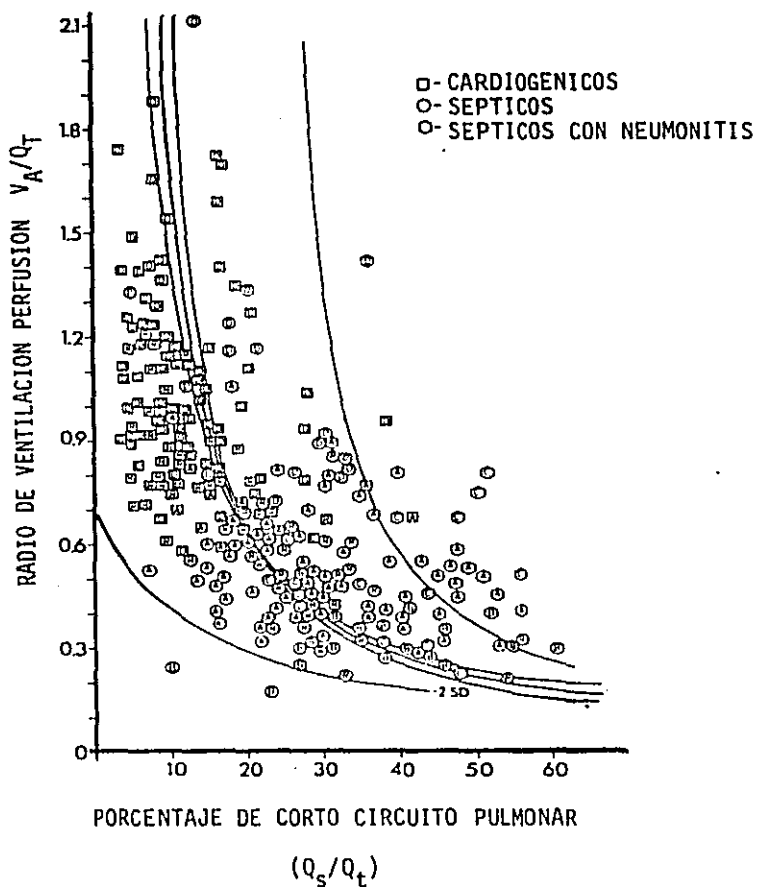


FIGURA 7. Relación de ventilación perfusión y porcentaje de corto circuito pulmonar correlacionado con el estado fisiológico. Para los pacientes sin neumonitis en estado A y B tienen un radio de ventilación perfusión - (V_A/Q_T) más bajo, y corto circuito pulmonar más alto.

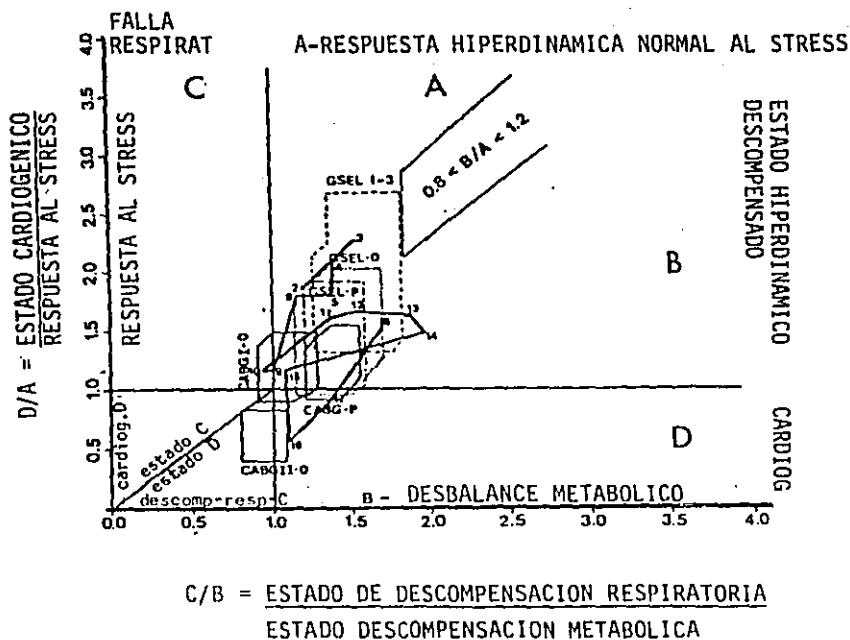


FIGURA 8. Se trata de una gráfica de dos dimensiones con radios de D/A y radio de C/B con la finalidad de analizar los cinco estados prototipos de un hiperespacio fisiológico. Se analiza recuperación aceptable e inaceptable.

En contraste los pacientes en estado D séptico muestran relaciones de curva de Starling similares a las encontradas en los estados de choque cardiogénico, en el cual un aumento en VFDVI está asociado con sólo un pequeño aumento en el índice cardíaco. En efecto, un aumento en VFDVI por carga de volumen puede aún forzar estos pacientes hacia la extremidad descendente de su curva de Starling. Esta diferencia es mostrada en dos ecuaciones de regresión en la Figura 5. Ellas muestran que, mientras las inclinaciones para los pacientes sépticos hiperdinámicos (R, A, B) y

los pacientes cardiogénicos no sépticos y pacientes sépticos en estado D, ambos muestran una elevación en el índice cardíaco como una función positiva del aumento en VFDVI, la inclinación es menor para los pacientes cardiogénicos y sépticos en estado D y hay un factor negativo relacionado al aumento en VFDVI el cual refleja el aplanamiento y porción descendente -- eventual de la curva de falla de Starling. Esto también es mostrado por los coeficientes de determinación (r^2) lo cual refleja las diferencias en las funciones de Starling de los dos grupos. En el paciente séptico no cardiogénico, hay una correlación positiva débil con una r^2 de 0.468, pero un gran radio F de 118.8, indicando una dependencia significativa del índice cardíaco sobre VFDVI. Sin embargo, en los pacientes cardiogénicos y en estado D séptico, la r^2 es bajo y el radio F está marcadamente reducido, si bien todavía significativo. Esta correlación significativa sobre está aportando evidencia que el VFDVI en aumento en pacientes cardiogénicos y en estado D séptico fallan en producir una elevación en el índice cardíaco.

La diferencia entre estas dos regresiones, sin embargo, es altamente significativa, con el radio F de la diferencia entre las dos curvas de Starling siendo 191.3 con una p menor de 0.0001, sugiriendo que existe -- una mayor diferencia en la capacidad de contractilidad miocárdica.

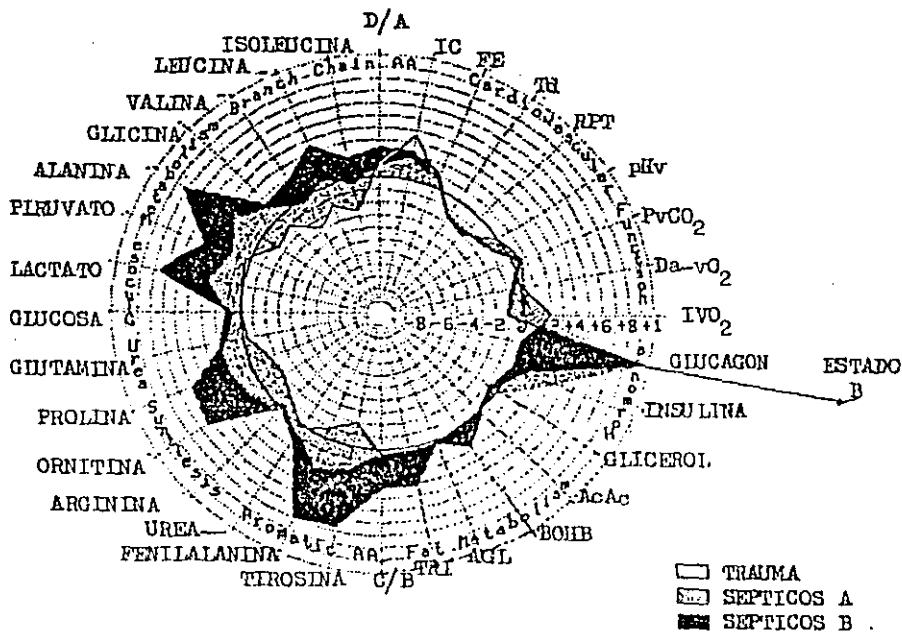


FIGURA 9. Muestra las anomalías en el metabolismo de la glucosa, aminoácidos de cadena ramificada, función cardiovascular, hormonas reguladoras de glucosa, metabolitos de las grasas, aminoácidos aromáticos involucrados en la síntesis de urea.

7.- RELACIONES CARDIOPULMONARES EN SEPSIS

Entender que el paciente séptico manifiesta un estado fisiológico particular caracterizado sobre las bases de un grupo de variables derivadas de una evaluación cardiovascular también nos facilita en deducir información concerniente a las interacciones cardiorespiratorias. En la Figura 6 se muestra la relación entre el nivel aumentado de índice cardíaco y el radio de ventilación-perfusión (V_A/Q_T) de todo. En esta figura puede ser visto que los pacientes en estado hiperdinámico y estado B quienes tienen niveles muy altos de índice cardíaco y fracciones de eyección bajas también tienen niveles extremadamente bajos de V_A/Q_T . Si bien un nivel de V_A/Q_T normal es 0.8 en un índice cardíaco de 3 litros/min/sq m, los pacientes sépticos con índices cardíacos por arriba de 4 litros/min/sq m tienen niveles de V_A/Q_T que son considerablemente menores que 0.6, y un promedio de alrededor de 0.4 V_A/Q_T . Realmente, los pacientes con los niveles más bajos de V_A/Q_T son aquellos en el estado B de imbalance metabólico quienes también manifiestan la resistencia vascular periférica más baja (Figura 4). En contraste, los pacientes con síndromes cardiogénicos y pacientes sépticos en depresión miocárdica del estado D o falla cardíaca tienen niveles de V_A/Q_T que están más arriba de lo normal, y hay muy poca diferencia en V_A/Q_T entre los pacientes sépticos con compensación del estado D y aquellos con falla cardíaca no séptica.

También se muestran en la Figura 6 unas líneas de ventilación alveolar constante (V_A). Debido a la marcada disparidad que existe entre -

las relaciones de ventilación y perfusión en el paciente muy enfermo séptico hiperdinámico, es evidente que ellos son bastante dependientes sobre el manejo respiratorio conveniente. Aún así, todos los pacientes mostrados en esta figura fueron mantenidos con aporte ventilatorio, su ventilación alveolar efectiva fue muy pequeña, a pesar del factor que la ventilación total por minuto en estos pacientes sépticos fue bastante grande, entre 18 y 24 litros/min. La marcada disparidad de V_A/Q_T resultó una ventilación alveolar total muy baja que ocurre en una perfusión total muy alta. Esta disparidad está más marcada en los pacientes en estado B quienes tienen una ventilación alveolar mucho más pequeña (V_A) para el mismo nivel de perfusión pulmonar hiperdinámica (índice cardíaco). Entender que las anomalías V_A/Q_T son más marcadas en el paciente séptico en estado B - hace imperativo que las maniobras ventilatorias las cuales aumentarán el V_A efectivo (ventilación regulada por volumen y presión positiva al final de la espiración PEEP) sea instituida una vez el estado sea delineado.

Esta marcada disparidad en V_A/Q_T la cual convierte una fracción mayor de ventilación a espacio muerto (V_D/V_T) resulta en un aumento marcado en el corto circuito pulmonar (Q_S/Q_T), lo cual está hemodinámicamente relacionado a la caída de V_A/Q_T en el paciente séptico hiperdinámico. La Figura 7 muestra esta relación en la cual V_A/Q_T es visto como una función del corto circuito pulmonar (Q_S/Q_T). Para pacientes sin neumonitis, puede ser visto que los pacientes en estado A y B, quienes tienen el V_A/Q_T más bajo también tienen el porcentaje más alto de corto circuito. Esta relación patológica es también más marcada en los pacientes en el estado

B de desbalance metabólico quienes muestran la reducción más significativa en la resistencia vascular periférica (RPT) y tienen las fracciones de eyección más altas debido a la reducción en la postcarga. Son estos mismos pacientes en estado B quienes tienen los radios V_D/V_T más altos, indicando la más marcada mal distribución de perfusión. Esta figura también muestra que, mientras la correlación es solamente moderada ($r^2 = 0.508$), ésta es una relación significativa más alta ($F = 217.9$, p menor de 0.0001). Demuestra también que el aumento en el corto circuito en los pacientes -- sépticos hiperdinámicos ocurre independientemente del colapso alveolar y es un resultado de la mal distribución de perfusión (V_A/Q_T bajo) que ocurre en estos pacientes, ya que cuando un paciente séptico hiperdinámico - desarrolla neumonitis, hay un corto circuito añadido debido al colapso de los alveolos funcionantes. Esto es mostrado por el factor que los pacientes sépticos con neumonitis generalmente permanecen encima del límite de confianza de más de 95% de la relación de V_A/Q_T a Q_S/Q_T .

Las anomalías pulmonares y cardiovasculares, las cuales son reflejos del estado fisiológico, han sido mostrados a estar interrelacionados en virtud de la respuesta pulmonar pasiva a las alteraciones en el -- efecto de la cascada pulmonar en la cual la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo cuya caída está mediada por el simpático, en un flujo sanguíneo pulmonar en aumento alto, promueve una mayor perfusión de los segmentos pulmonares dependientes. Así los pacientes más hiperdinámicos (estado B) quienes tienen los gastos cardíacos más grandes, la reducción más grande en la resistencia vascular periférica, y por lo tanto

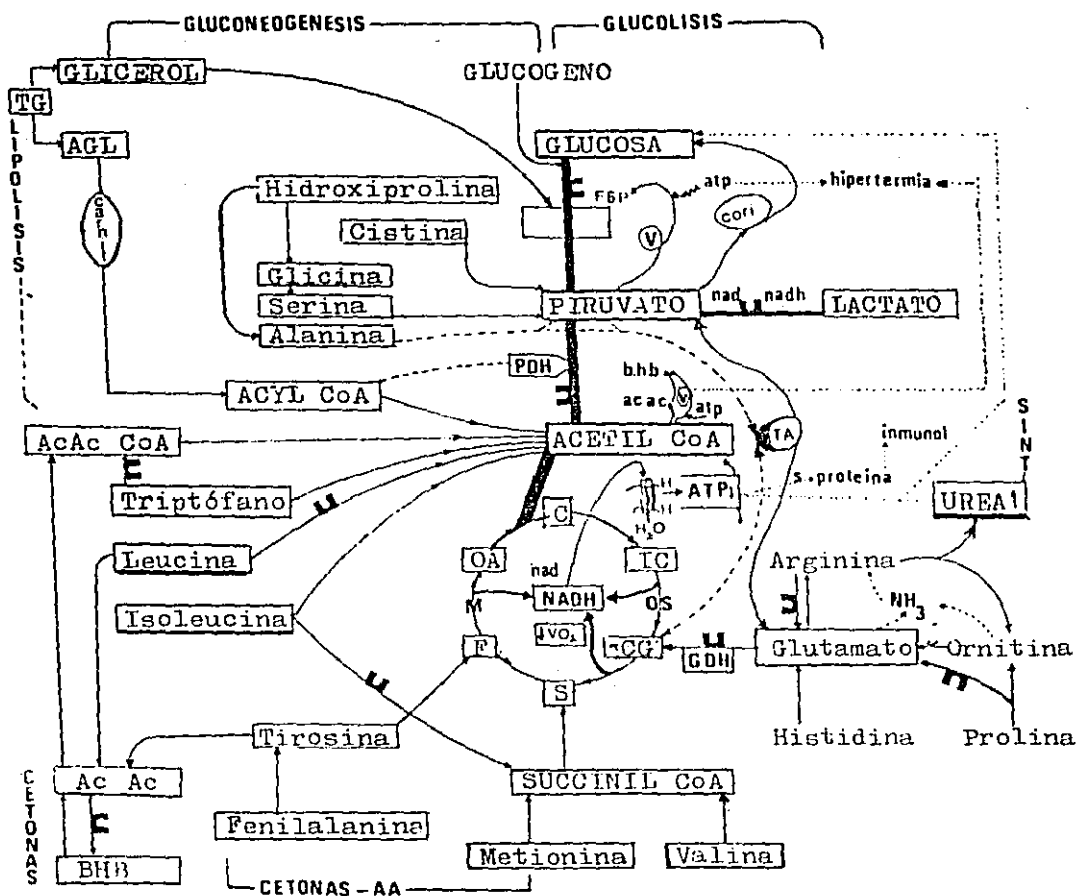


FIGURA 10. Interrelación entre la regulación de ácidos grasos, gluconeogénesis, síntesis de urea en el hígado de pacientes sépticos.

las fracciones de eyección cardíaca más altas bombeadas hacia un lecho periférico marcadamente dilatado son también los pacientes con el más grande porcentaje de corto circuito (Q_S/Q_T) y el más bajo V_A/Q_T . Esto es mostrado en la Figura 5 en donde los pacientes en estado B quienes caen en o encima de la línea +2 SD de las curvas de Starling de pacientes sépticos hiperdinámicos, en quienes la relación entre índice cardíaco y volumen al final de la diástole ventricular izquierdo es el más alto, también muestra la más grande Q_S/Q_T en la ausencia de neumonitis. Estos datos posteriormente sugieren que la clasificación de estado fisiológico es un método útil y conveniente de resumir las interrelaciones cardiovasculares y respiratorias complejas en el paciente séptico. La clasificación de estado también permite las interacciones entre estas anormalidades de sistema a ser entendidas, y por lo tanto facilita las maniobras terapéuticas cardiovasculares y respiratorias efectivas para ser designadas a este grupo de pacientes.

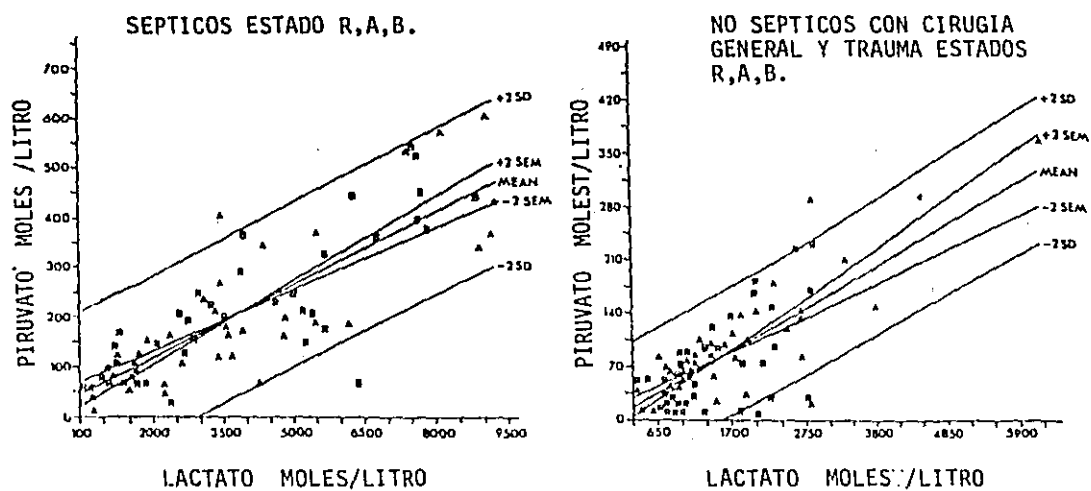


FIGURA 11. Relación entre los niveles de lactato y piruvato para todos - los pacientes hiperdinámicos y sépticos, comparando a los pacientes no -- sépticos stressed por cirugía general y lesión traumática.

8.- TRAYECTORIA DEL CAMBIO FISIOLÓGICO Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Céntrico al concepto de la clasificación del estado fisiológico es el entendimiento que el cambio en el estado ocurre a través del tiempo como la condición del paciente mejora o empeora. Esto es mostrado dramáticamente en la Figura 4, en la cual el patrón fisiológico de un paciente séptico individual refleja las respuestas adaptativas fisiológicas momentáneas de un paciente séptico así como él pasa secuencialmente a través de los estados A, B y D. Es también evidente de observación de los patrones del paciente que ningún paciente individual es exactamente igual como alguno de los patrones de estado prototipo mostrados en las cuatro esquinas. Cada uno de estos patrones prototípicos (R, A, B, C y D) representan la media de un gran grupo de pacientes. Sin embargo, como se apuntó antes (Figura 1) el estado fisiológico de cada paciente individual en un momento dado en el tiempo puede hacerse en referencia a todos los otros cinco patrones prototípicos, y la similitud del paciente o diferencia de cada estado puede ser colocada en términos de su relativa "distancia" de cada uno de estos cinco estados.

Esta distancia de estado es computada evaluando la similitud de la raíz cuadrada de la suma de las diferencias cuadradas de las variables de un paciente individual de las medias de cada uno de los estados prototipos. Consecuentemente un paciente quien es bastante similar a uno de los estados tendrá una "distancia" bastante cercana a esos estados prototípicos. Estas ideas son vistas en Figuras 1 y 4. Estas distancias de esta-

do proveen una vía de desarrollo de un sistema coordinado en el hiperespacio fisiológico, por donde la posición fisiológica exacta de un paciente puede ser determinada, y por la cual su curso puede ser rastreado de un momento al siguiente, en la misma manera que un piloto en un aeroplano -- puede determinar su posición de un número conocido de radiofaros cuando se va acercando a un campo aéreo bajo condiciones de aterrizaje instrumentado.

En este modelo análogo, mientras el piloto se acerca al campo aéreo para un aterrizaje seguro, él sigue un plan de vuelo para mantenerlo lejos de peligros conocidos en virtud de localizarse a sí mismo sobre un plano de coordenadas derivadas de las señales de los radiofaros individuales. Determinando su distancia de cada uno de estos faros en un espacio tridimensional, el piloto puede localizarse a sí mismo en forma precisa y traer su aeroplano hacia la aproximación final. En la misma manera, por el uso de las cinco distancias de estado fisiológico, podemos rastrear la recuperación fisiológica e intentar alterar trayectorias insatisfactorias por las medidas terapéuticas y quirúrgicas.

Con este concepto en mente, es posible seguir el curso del tiempo de un número de pacientes con condiciones clínicas similares o tipos de operaciones quirúrgicas con el fin de determinar si ellos tienen tipos similares de trayectorias de recuperación. Uno podría también determinar si la desviación de un tipo particular de trayectoria de recuperación está asociada con éxito o falla de recuperación. Regresando a las Figuras 1 y 4, podemos ver la similitud que el paciente tiene en un momento dado

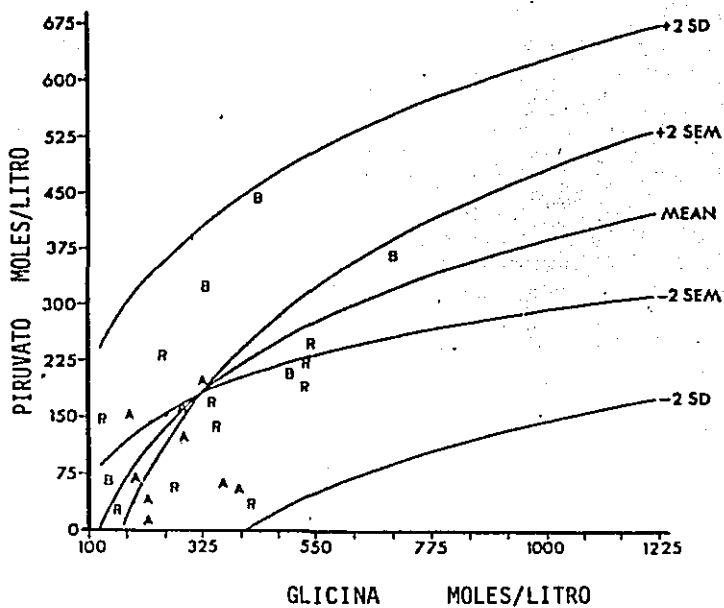


FIGURA 12. Relación entre la concentración de piruvato y la concentración de glicina en pacientes sépticos.

en tiempo a la respuesta al stress normal del estado A, estado comparado a aquél de descompensación cardíaca del estado D. Este radio D/A es una medida de la suficiencia cardiovascular. Similarmente, la relación el estado B de insuficiencia metabólica y el estado C de insuficiencia respiratoria el radio C/B, provee una indicación del grado relativo de la suficiencia de la función metabólica y respiratoria del paciente. Estos dos radios considerados juntos luego se convierten en una forma útil de des--

cribir y graficar la trayectoria de la recuperación fisiológica.

Por conveniencia (Figura B), el concepto de distancia fisiológica de cada uno de los cinco estados prototípicos en un hiperespacio fisiológico ha sido reducido a una gráfica de dos dimensiones en la cual el radio D/A es graficado en el eje de las verticales y el radio C/B sobre el eje horizontal. Por el estudio de dos grupos de pacientes con el fin de determinar los sobres de las trayectorias fisiológicas de referencia, ha sido posible definir áreas de recuperación aceptable e inaceptable en este espacio. El primer grupo estuvo compuesto de 86 pacientes que sufrían cirugía de desviación coronaria. Estos pacientes fueron escogidos debido a que ellos delinearon las trayectorias de pacientes con síndromes de descompensación cardíaca pura. El segundo grupo estuvo compuesto de 48 pacientes estudiados posterior a procedimientos de cirugía general mayor --electiva. Estos pacientes estaban sin enfermedad cardíaca conocida o sepsis y sufrieron una variedad de procedimientos mayores, incluyendo reseción abdominoperineal del recto, reconstrucción del tracto biliar, 90% a 95% pancreatetectomías por pancreatitis crónica, pancreatoduodenectomías --por carcinoma, y una variedad de otras operaciones incluyendo gastroectomía subtotal y colectomía izquierda o subtotal. Los pacientes con enfermedad hepática cirrótica fueron excluidos de este grupo debido a sus anormalidades fisiológicas conocidas, las cuales también están reflejadas por las clasificaciones de estado fisiológico.

Cuando las distancias de estado fisiológico y los radios de distancia de D/A y C/B fueron analizados en estos pacientes, dos tipos muy dife

rentes de patrones de respuesta quirúrgica fueron identificados (Figura 8). Los pacientes con desviación coronaria estudiados antes de la cirugía (CABG-P) se encontró que tenían radios D/A y radios C/B, los cuales - ambos fueron más grandes de 1.0. La desviación ± 1 SD postoperatoria en el mejor, grado CABG-I-0 es mostrada en la Figura 8. Entre 12 y 18 horas, el tipo I de paciente CABG regresó al nivel preoperatorio (CABG-P). En el tipo III y tipo III de recuperaciones cardiogénicas, los pacientes demostraron una caída postoperatoria inmediata (día 0) en la compensación cardiovascular con movimiento hacia el estado D, manifestado por una disminución en el radio D/A. En el mismo momento, había evidencia de un grado significativo de insuficiencia respiratoria y el radio C/B también descendió. La región ± 1 SD para estos pacientes es mostrada en el área sombreada CABG-II-0 en la Figura 8. El tipo II de recuperación cardiogénica, la cual es la recuperación mínima aceptable para estos pacientes, mostró una mejoría rápida en la suficiencia cardiovascular con una trayectoria de recuperación fisiológica la cual regresó a las regiones preoperatorias (CABG-P) entre un período de 18 a 24 horas. Los pacientes quienes - subsecuentemente tenían un curso clínico pobre, la trayectoria de recuperación cardiogénica tipo III, falló en regresar a CABG-P y tendió a tener un curso oscilante el cual los mantuvo en la región CABG-II por más de 12 a 18 horas. Estos pacientes ya sea tuvieron curso clínico postoperatorio difícil con un regreso bastante lento al nivel preoperatorio, o fallaron en recuperarse y murieron en o cerca de la región CABG-II-0, con radios - D/A y C/B usualmente menor de 1.0.

En contraste los pacientes de cirugía general electiva (GSEL) sin

descompensación cardíaca o sepsis manifestaron una cubierta muy diferente de trayectorias de recuperación postoperatoria. Antes de la operación -- (GSEL-P) estos pacientes tenían algún parecido con los pacientes CABG-P, reflejando el factor que algunos pacientes quirúrgicos tienen ligeros grados de insuficiencia cardíaca oculta. Sin embargo, en forma general ellos cayeron en una región más amplia con un radio D/A preoperatorio más alto, si bien no hubo diferencia significativa del CABG-P en la compensación -- respiratoria o metabólica, el radio C/B. La región de ± 1 SD de estas variables es también mostrado en esta figura (GSEL-P). Sin embargo, siguiendo el stress quirúrgico, los pacientes de cirugía general tienen una trayectoria en una dirección muy diferente. Hay un aumento progresivo en el radio D/A del estudio postoperatorio inmediato (GSEL-0) a través de los 3 primeros días después de la operación (FSEL-1-3). Esto refleja una respuesta al stress aumentada mientras el paciente se mueve más cerca de un estado A prototipo. Hay también un aumento moderado en el radio C/B como el paciente demuestra una insuficiencia metabólica ligera. Sin embargo, esto es corregido en forma rápida y por el tercer día después de la operación el paciente de cirugía general bien compensado ha regresado hacia el nivel preoperatorio. En algunos casos la recuperación definitiva puede tomar 5 días, pero la recuperación fisiológica del paciente raramente se mueve fuera de la cubierta ± 1 SD de la trayectoria GSEL de cirugía general.

Usando esta representación gráfica de la cubierta de respuesta fisiológica para diferentes tipos de respuestas quirúrgicas, es posible eva

luar un paciente individual con respecto a su desviación del curso del 11 SD de pacientes previamente estudiados. En la Figura 8 es también mostrado el tiempo del curso de la trayectoria del paciente mostrado en la Figura 4. Este paciente fue estudiado por un período prolongado debido a un curso séptico complicado de difícil fin, y los estudios 2 hasta el 18 son mostrados en forma secuencial. Se puede ver que su curso inicial fue marcado por una respuesta al stress adecuada, y de los estudios 2 hasta el 8 él se movió generalmente entre la cubierta de la recuperación GSEL normal. Sin embargo, por el noveno estudio cayó ligeramente fuera de éste y justo entre la región del estado C, demostrando ligera insuficiencia respiratoria, la cual requirió aporte ventilatorio agresivo. (Estudios 9 y 10). Siguiendo la corrección de su insuficiencia respiratoria, el paciente comenzó a moverse hacia un estado de insuficiencia metabólica en aumento, como se manifiesta por una elevación del radio C/B. Esto lo llevó a través de la región GSEL normal hacia el área de estado B no modificado - (estudios 13 y 14) en la Figura 4. La dehiscencia de su herida y peritonitis severa con la formación de absceso fueron descubiertos entre los estudios 11 y 12 y estos fueron corregidos quirúrgicamente. Las manifestaciones metabólicas sépticas mayores de este proceso son evidentes en los estudios 13 y 14. Después de su respuesta de insuficiencia metabólica severa de su estado B, con caída del consumo de oxígeno y reducción marcada en el tono vascular, había sido disminuida a través del drenaje quirúrgico, antibióticos, y respuesta de huésped, el paciente regresó a través de la cubierta GSEL. El luego manifestó depresión miocárdica repentina hacia la región de CABG-II-0 manifestando un cuadro similar a la descompen-

sación miocárdica vista en pacientes con síndromes cardiogénicos no sépticos (estudio 16). El patrón fisiológico específico es visto en el estudio del estado D de la Figura 4. El uso agresivo de aporte inotrópico -- cardíaco (digoxina e isoproterenol) y un agente vasodilatador (pasta de - nitroglicerina) resultó en un regreso a la respuesta de stress normal sobre los estudios 17 y 18. Así, las interrelaciones significativas cardíacas, vasculares y metabólicas pueden ser resumidas con respecto a la trayectoria fisiológica, la cual provee información cuantitativa con respecto a la naturaleza específica de las acomodaciones fisiológicas al stress séptico.

9.- EL ESTADO FISIOLÓGICO COMO UNA MANIFESTACION DEL PATRON ANORMALIDADES METABOLICAS

Usando la trayectoria y el estado fisiológico como el principal organizador para el análisis de los datos metabólicos, 136 observaciones -- han sido llevadas a cabo en 49 pacientes adicionales en varios períodos, en sus cursos de recuperación fisiológica, antes y después de procedimientos quirúrgicos cardíacos y de cirugía mayor electiva, y siguiendo trauma o el desarrollo de infecciones grandes que amenacen la vida. En estos pacientes, las trayectorias fisiológicas cardiovasculares y el grupo de perfiles metabólicos y hormonales, fueron simultáneamente evaluados. Estos incluyeron un estudio de aminoácidos séricos, metabolitos grasos, y niveles hormonales obtenidos de sangre arterial, después de un período de estabilización de 30 minutos, en el cual el paciente recibió ya sea glucosa o hiperalimentación. La correlación del aminoácido, hormona, y niveles de cetoácidos con las trayectorias fisiológicas anormales es notable. Demuestra diferencias de patrón marcadas entre los pacientes control de cirugía general y pacientes con trauma mayor no séptico y los pacientes sépticos en estados A y B de compensación fisiológica.

Estas diferencias de patrón son mostradas en la Figura 9, la cual demuestra el patrón de anomalías en los metabolitos de glucosa, aminoácidos de cadena ramificado, función cardiovascular, hormonas reguladoras de glucosa, metabolitos grasos, aminoácidos aromáticos y aminoácidos involucrados en la síntesis de urea. Los radios D/A y C/B también son mostrados

dos. En esta figura las medias de las observaciones en los tres grupos - de pacientes (trauma, estado séptico A, y estado séptico B) son comparadas con respecto a la magnitud de sus diferencias de desviación standard de la media de un grupo control de pacientes de cirugía electiva en el estado R de acomodación (el círculo perfecto) en desviación standard cero. Una alteración fisiológicamente importante es asumida por un cambio de ± 1 SD del control. Como puede ser visto en esta figura, diferencias muy - grandes existen entre el patrón de compensación cardiovascular y las concentraciones circulantes de las diversas hormonas y productos metabólicos cuando uno compara los pacientes traumatizados no sépticos a los pacientes sépticos en los estados A o B de compensación fisiológica.

Los tres grupos tienen ciertas semejanzas en la adaptación cardiovascular. Todos tienen un radio D/A aumentado, el cual es más importante en los pacientes en estado séptico B. Hay una elevación en la media IC - el cual es más grande en los pacientes con trauma, pero los tres grupos - tienen una fracción de eyección cardíaca aumentada (FE) y un tiempo de -- tránsito medio pulmonar reducido (td). La RPT está fisiológicamente reducido en los tres grupos. Sin embargo, la caída relativa de RPT por el nivel del índice cardíaco en aumento es más desproporcionado en los pacientes en estado séptico B. El grado de acidosis metabólica reflejado en la caída del pH venoso mezclado (pHv) es mayor en el paciente séptico B, y - los tres grupos tienen niveles aumentados de $PvCO_2$. La disparidad fisiológica más grande, sin embargo, es manifestada en los parámetros de consumo de oxígeno. La diferencia de O_2 arteriovenosa media ($Da-vO_2$) está re-

ducida en los pacientes sépticos B, pero $Da-vO_2$ está ligeramente pero no significativamente aumentada, comparado a los pacientes con trauma o pacientes A sépticos. Sin embargo, en contraste al consumo de oxígeno en los pacientes traumatizados (+ 2.0 SD) está fisiológicamente aumentado, mientras que el consumo de oxígeno en los pacientes sépticos B, (- 1.0 SD) está disminuido comparado con lo normal. Los pacientes A sépticos tienen en forma moderada el consumo de oxígeno aumentado comparado a lo normal, pero está más abajo del nivel de significación.

Cuando uno evalúa el nivel de metabolismo de los pacientes con trauma en la luz del flujo periférico aumentado y consumo de oxígeno, se puede ver que comparado a los pacientes control que responden a trauma mayor muestran evidencia de niveles reducidos de aminoácidos circulantes, los cuales pueden reflejar su utilización aumentada. Hay niveles reducidos en forma marcada de valina (-2.8 SD), leucina (-1.6 SD), e isoleucina (-2.5 SD) comparados al control. Glicina (-1.1 SD) y alanina (-1.5 SD) los cuales son grandes precursores de gluconeogénesis también están fisiológicamente reducidos, pero el lactato, piruvato y glucosa están entre los límites control. Ya que hay también un nivel aumentado en el consumo de oxígeno (+2.0 SD), ésto podría reflejar glucolisis aumentada de precursores gluconeogénicos con metabolismo completo. Los niveles de los precursores de la urea prolina (-1.6 SD), ornitina (-1.9 SD) y arginina (-1.8 SD) se encuentran también fisiológicamente más bajos que los niveles control, pero la urea está en un nivel normal de nuevo, sugiriendo que el metabolismo aumentado de los aminoácidos es un aspecto mayor de la

respuesta al trauma. Esto es mantenido por observaciones de los aminoácidos aromáticos fenilalanina (-0.9 SD) y tirosina (-2.0 SD), los cuales -- también se encuentran fisiológicamente reducidos como se comparó a los niveles control. En el área de metabolismo graso, hay evidencia que la lipólisis aumentada y los triglicéridos (Trig) no están aumentados en los pacientes traumatizados, y los ácidos grasos libres (FFA), betahidroxibutarato (BOHB) y acetoacetato (AcAc) están en niveles control, y el glicerol (-0.7 SD) está reducido. Lo más importante es el factor que no hay cambio significativo en ya sea glucagon o insulina comparado a los pacientes control. Este patrón sugiere que la respuesta metabólica al trauma es una utilización aumentada de todos los substratos metabólicos disponibles, con un balance proporcionado entre glucagon e insulina.

En contraste la respuesta séptico está marcadamente diferente con el grado cuantitativo de anormalidad siendo un reflejo del estado fisiológico. Comparado a los pacientes con trauma, los pacientes con sepsis en estado A tienen consumo de oxígeno más bajo y niveles más altos de aminoácidos de cadena ramificada, si bien ellos también son normales comparados a los pacientes control. Sin embargo, los niveles de los precursores de glucosa, glicina (+1.0 SD), alanina (+2.7 SD), y piruvato (+1.5 SD), -- están aumentados, así como lactato (+2.7 SD) y glucosa (+1.1 SD), sugiriendo alguna alteración en la relación entre glucólisis y gluconeogénesis. -- Los precursores de la síntesis de urea están también aumentados con glutamato (+1.9 SD), prolina (+1.8 SD), y ornitina (+1.1 SD) todos siendo elevados encima del control y altamente arriba de los pacientes con trauma.

Solamente arginina está en el nivel normal, pero urea (+1.0 SD) está aumentada arriba de lo normal. Los aminoácidos aromáticos fenilalanina (+2.6 SD) y tirosina (+1.9 SD), están también fisiológicamente aumentados en -- comparación con los valores control, y hay aún un aumento mayor cuando es- tos niveles son comparados a aquellos de los pacientes con trauma en don- de los aminoácidos aromáticos se encuentran reducidos. Los triglicéridos están aumentados (+1.7 SD) en el paciente séptico en estado A, pero los - ácidos grasos libres están en niveles normales. Hay niveles aumentados - de BOHB (+1.3 SD), pero no hay cambios significativos de AcAc o glicerol. Sin embargo, en el área de las hormonas reguladoras de glucosa y hormonas gluconeogénicas hay aumentos muy marcados en insulina (+3.3 SD) y en glu- cagon (+9.5 SD), con un gran radio glucagon o insulina (2.9:1). Este pa- trón sugiere disponibilidad aumentada de los substratos gluconeogénicos - con utilización debilitada seleccionada moderada, especialmente en el área de los precursores de piruvato, aminoácidos aromáticos, y metabolismo de los ácidos grasos.

La transición del estado B séptico de consumo de oxígeno dañado -- (-1.0 SD) representa una alteración dramática en los niveles circulantes y utilización posible de todos los substratos. Hay un aumento marcado en el radio C/B (+3.2 SD) sobre el control, reflejando la magnitud de las - anormalidades metabólicas. En forma correspondiente hay aumentos marca-- dos en leucina (+3.6 SD), isoleucina (+1.8 SD), y valina (+1.9 SD) que to- dos son fisiológicamente importantes. Las anormalidades más asombrosas - ocurren en alanina (+7.2 SD), piruvato (+3.9 SD), y lactato (+6.6 SD), y

glucosa (+0.8 SD) que también están aumentados en los pacientes B sépticos. Estas anormalidades, combinadas con la reducción en el consumo de oxígeno (-1.0 SD) en los pacientes B sépticos, sugieren que tal vez pudiera haber un daño mayor en la utilización de piruvato, con un refuerzo de esta substancia, sus precursores y productos de equilibrio. Comparado con los pacientes de trauma, estos cambios son asombrosos como los niveles de alanina son cerca de 9 SD más grande en los sépticos en estado B, en el momento cuando el consumo de oxígeno es 3 SD menor que el grupo de trauma. Los aminoácidos ureagénicos también están marcadamente aumentados con aumentos en el nivel de glutamato (+1.6 SD), prolina (+5.0 SD) y ornitina (+5.4 SD), con las últimas dos siendo cerca de 7 SD más arriba de los niveles vistos en los pacientes con trauma. Los niveles de arginina están cerca de lo normal, pero urea (+1.4 SD) está también fisiológicamente aumentada. Los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina alcanzaron niveles de +7.0 SD y +6.6 SD arriba del control, respectivamente. Si bien los ácidos grasos libres no fueron cambiados, triglicéridos (+3.3 SD) y BOHB (+1.9 SD) están aumentados, pero el nivel de AcAc es normal. Esto resulta en un aumento marcado en el radio BHOB/AcAc (12.5:1). De nuevo las anormalidades más sorprendentes son vistas en la hormona gluconeogénica glucagon, en la cual los niveles se elevan a más de 20 SD arriba de los niveles control y trauma, con un aumento marcado en el radio glucagon a insulina (19.4:1), debido a la tremenda disparidad en el nivel de glucagon. Este patrón sugiere la posibilidad de un daño mayor en la utilización de todos los sustratos, excepto posiblemente AcAc con la desviación de los precursores aminoácidos lejos del metabolismo oxidativo hacia la gluconeogénesis y síntesis de la urea.

10.- PLANO METABOLICO COMO UNA GUIA EN EL ANALISIS DE RUTA DE
LA UTILIZACION DANADA DE SUBSTRATO EN SEPSIS Y TRAUMA

La Figura 10, 16 y 17, muestran los niveles circulantes de los - - substratos catabólicos y hormonas en sus interrelaciones metabólicas en - el hígado de controles de cirugía general en estado R no séptico, trauma no séptico, y pacientes en estado séptico A y B. Este diagrama no hace - suposiciones acerca de las tasas de utilización de substrato, pero supone alguna relación entre los niveles equilibrados de plasma y las concentra- ciones impulsadas para el metabolismo intracelular. Todos los valores -- son dados en micromolas por litro, excepto para glucosa y glicerol, los - cuales son dados en milimolas por litro, urea la cual está en miligramos%, consumo de oxígeno, el cual está en mililitros por minuto, por metro cua- drado de superficie corporal, insulina como microunidades por mililitro, y glucagon como picogramos por mililitro. Estos valores los cuales son - mayores o menores de 1 SD del control no séptico (estado R) están marca- dos. Usando este diagrama como una especie de mapa metabólico, se puede considerar estadísticamente varias hipótesis relacionadas con las interre- laciones catabólicas gluconeogénicas en los sitios de posibles bloqueos - a la utilización metabólica en sepsis comparados a trauma. Las diferen- cias de desviación standard exacta en las concentraciones son dadas en la Figura 9. Estas medias son derivadas de 36 observaciones en controles de estado R, 41 observaciones en pacientes con trauma, y 39 observaciones en pacientes en estado séptico A, y 20 en pacientes en estado B séptico.

Considerando este diagrama (Figura 10), varias hipótesis posibles

pueden ser evidentes. Primero, como se mostró antes en el diagrama de -- desviación standard, mientras los niveles de trauma están reducidos por - abajo de lo normal en los aminoácidos gluconeogénicos hidroxiprolina, gli- cina, serina, cistina y alanina (la cual entra en la vía glucolítica en o sobre el nivel de piruvato y el cual está oxidado a citrato vía acetil -- CoA), hay un aumento progresivo en los niveles circulantes de aminoácidos en todos los estados sépticos, con un aumento marcado sobre lo normal en los pacientes en estado B séptico en quienes el consumo de oxígeno se encuentra reducido. Esta anormalidad está también reflejada en los niveles en aumento progresivo de lactato, el cual está en equilibrio con piruvato, en los pacientes en estado séptico A y B. También hay aumentos en los ni- veles equilibrados de glucosa en los pacientes en estados sépticos A y B, lo cual podría representar una desviación aumentada de estos precursores de piruvato hacia glucosa en vez de que hacia el metabolismo oxidativo -- por vía del ciclo de Krebs.

Mientras un patrón similar existe para los aminoácidos cetagéní- -cos, es digno de aputnar que esos aminoácidos los cuales entran en el ciclo de Krebs por más de una vía metabólica, llámese triptófano, leucina, e isoleucina tienen menos de una disparidad SD como se comparó con los va- lores control (Figura 9), mientras lleva transición al estado A o B, que aquellos que entran a través del piruvato. Esto también es cierto para - valina y metionina, los cuales entran a través del succinato. En reali- -dad, esos aminoácidos, los cuales tienen por lo menos una entrada a tra- -vés de succinil CoA, parecen tener menos variación de la desviación stan-

dard del control (Figura 9) que aquellos que entran a través de acetil -- CoA. Una disfunción metabólica mayor, sin embargo, parece afectar el metabolismo de aquellos aminoácidos aromáticos, los cuales tienen una entrada mayor al ciclo de Krebs a través del fumarato, y ésto también puede -- ser visto en los diagramas de desviación standard procedentes (Figura 9). Ambos, fenilalanina y tirosina están aumentados en los estados sépticos A y B como se comparó con los valores control.

La secuencia de los aminoácidos de quienes el metabolismo mayor es a través de alfa-cetoglutarato vía glutamato parecería también ser rodeados con mayores dificultades catabólicas, así como el daño metabólico séptico progresivo ocurre. La concentración de datos sugeriría que podría haber una mayor desviación del nitrógeno aminoácido de prolina, histidina, arginina, y alanina vía transaminación a través de glutamato hacia la síntesis de urea vía ciclo de ornitina, arginina y ciclo de la urea. También debido a los grandes niveles de alanina, la transaminación de alanina + alfa-cetoglutarato -- glutamato + piruvato podría también ser desviado hacia la derecha, y esto posiblemente podría afectar la concentración de alfa-cetoglutarato disponible para el uso del ciclo de Krebs mientras el aumento de glutamato, así como la transición séptica ocurre.

En el área de metabolismo graso, es sugerido que la lipólisis -- aumentada produciendo triglicéridos aumentados resulta en una utilización continuada de glicerol, pero los niveles normales de ácidos grasos libres de sepsis indican que continuará una buena utilización de FFA. Esto podría estar relacionado a los niveles normales circulantes de carnitina en

estos pacientes, pero podría haber algún deterioro en la oxidación de ácidos grasos acetilados, ya que los niveles de betahidroxibutarato se elevan. Sin embargo, la utilización aumentada de FFA derivado de triglicérido debería producir ésteres FFA de cadena larga acetilados aumentados, y ésto podría ser responsable de la reducción de la entrada de piruvato hacia acetil CoA inhibiendo la deshidrogenasa de piruvato (PDH) por vía de alteración en la translocación del nucleótido de adenina mitocondrial. - En forma similar, examinando la vía metabólica de los cuerpos cetónicos, parecería como si hubiera algún deterioro a la reducción de BHOB a acetoacetato (AcAc). Ya que los niveles de BHOB tienden a elevarse progresivamente del estado A al B de sepsis, mientras los niveles de AcAc permanecen normales, sugiriendo que el último sustrato continuaría para ser utilizado.

11.- CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS CON RELACION A LAS ANORMALIDADES EN LAS VIAS METABOLICAS EN SEPSIS

Un análisis estadístico no puede probar que una vía metabólica dada es activa en la misma manera que trazando la aparición del precursor - marcado a través de los productos de degradación metabólica puede definir la secuencia de catabolismo. No obstante, la factibilidad de una hipótesis puede ser examinada y la relación entre un substrato y sus productos catabólicos o sintéticos pueden ser examinados por correlación y significado estadístico. En este momento existen datos insuficientes para hacer posible ésto, para todos los substratos entre esta cadena metabólica compleja, pero datos suficientes han sido desarrollados para permitir ciertos aspectos de este complejo proceso para ser examinados usando la técnica de análisis de regresión lineal múltiple.

Un aspecto particular del metabolismo del paciente séptico que ha sido estudiado en las relaciones de los aminoácidos gluconeogénicos hidroxiprolina, glicina, serina, cistina y alanina al nivel del piruvato, - el equilibrio del piruvato con lactato y la interacción de estas tres variables con los triglicéridos influenciando la concentración final del piruvato. La diferencia en el equilibrio entre alanina, piruvato y lactato en estados sépticos versus no sépticos, también ha sido investigada por esta técnica. La relación entre el nivel de lactato y el nivel de equilibrio para el piruvato para pacientes sépticos y no sépticos fue estudiada usando un análisis de regresión lineal. Ya que se estuvo interesado en -

el entendimiento de las diferencias en esta relación entre pacientes sépticos y no sépticos; mientras los síndromes sépticos, o post lesión, se desarrollaron, el grupo no séptico consistió en todos los pacientes con - - trauma múltiple, y unas series de pacientes de cirugía general que siguieron a un stress operatorio grande. Todos los estados hiperdinámicos fueron incluidos en los datos no sépticos. Estos fueron comparados con datos de todos los pacientes sépticos en estados R, A, o B. Los pacientes con estado D de descompensación cardíaca fueron excluidos de ambos grupos, sépticos y no sépticos, debido a su condición que también produce hipoperfusión substancial con superposición de las respuestas isquémicas. Las respuestas isquémicas parecerían confundir las anomalías en la disponibilidad del sustrato y la utilización producida por el proceso séptico por sí solo, comparado a aquél que resulta de respuesta de stress normal a la lesión.

La Figura 11 muestra la relación entre los niveles de equilibrio - de lactato y piruvato para todos los pacientes hiperdinámicos con sepsis comparado a todos los pacientes no sépticos stresados con cirugía general o lesión traumática. Puede verse, que en pacientes sépticos y no sépticos, hay una relación altamente significativa entre las concentraciones - de lactato y piruvato en la circulación. La relación es un poco más fuerte en los pacientes sépticos ($r^2 = 0.685$, $F = 162.91$) que en los pacientes no sépticos ($r^2 = 0.559$, $F = 107.82$), sugiriendo que hay menos variabilidad en los pacientes sépticos con relación al efecto de otros mecanismos control para el piruvato: la interacción de lactato que hay en los -

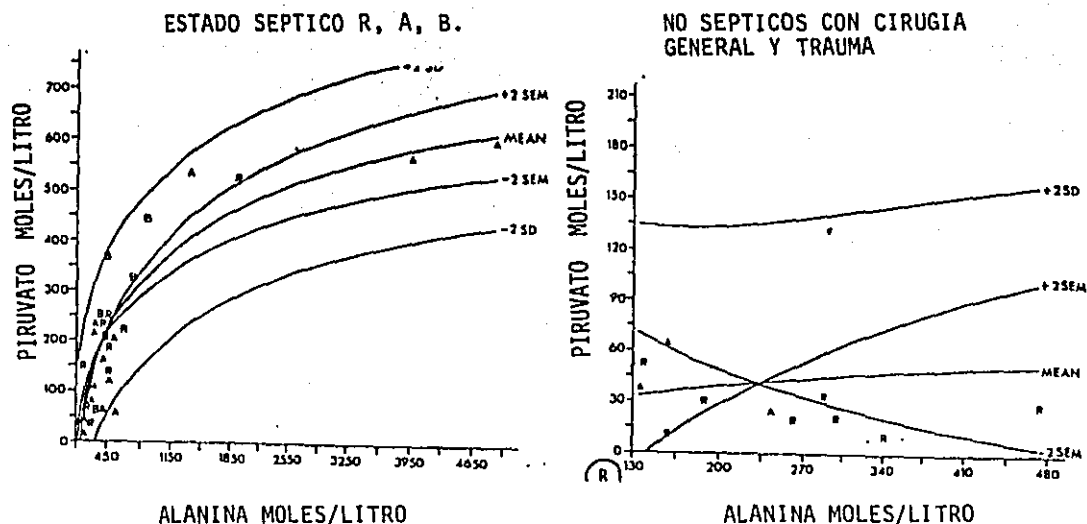


FIGURA 13. Relación entre la concentración de piruvato y la concentración de alanina en pacientes sépticos y no sépticos posterior a cirugía general y trauma, donde la pérdida de la relación entre el piruvato y la alanina - está claramente demostrada.

pacientes no sépticos. Ya que el radio básico entre el lactato y piruvato es similar, pero los niveles aumentados son característicos solamente en los pacientes sépticos; esto sugiere que los niveles en aumento de ambos, lactato y piruvato, vistos en sepsis son el resultado de desviación de piruvato lejos de las vías oxidativas hacia un nivel más alto de equilibrio con el lactato. Esto es compatible con el consumo de oxígeno más bajo en los pacientes sépticos como se comparó a los pacientes con trauma y también con la observación que en los pacientes sépticos las muestras - con los niveles más altos de piruvato y lactato son, ya sea de pacientes en estado B, o pacientes en estado A en una transición cercana al estado

B (CYB mayor o igual a 1.8), en quienes O_2CI está más reducido en relación al nivel de lactato.

En vista de los altos niveles de aminoácidos glucogénicos (primariamente hidroxiprolina, glicina, serina, cistina y alanina) vistos en los estados sépticos A y B, comparados a los niveles reducidos en los pacientes con trauma o de cirugía general, parece probable que el piruvato aumentado y los niveles de lactato en sepsis están siendo manejados por una interconversión aumentada de estos substratos de aminoácidos hacia el piruvato a través de las vías mostradas en la Figura 10. Esto es sugerido por la regresión de glicina, cistina, serina, alanina y el precursor FFA, triglicéridos (Trig) sobre piruvato en pacientes sépticos (regresión 1).

$$\begin{aligned} \text{piruvato} = & (0.33) \text{ glicina} + (1.13) \text{ cistina} - (1.73) \\ & \text{serina} + (149.5) \ln \text{ alanina} + (0.005) \\ & \text{Trig} - 652.1 \end{aligned} \quad (1)$$

$$r^2 = 0.837 \quad n = 26 \quad \text{y SD} \pm 68.2$$

$$F = 20.56 \quad p = 0.001$$

Se puede ver que cerca del 84% de la variabilidad ($r^2 = 0.837$, $F = 20.56$) en el piruvato puede ser contada para estos precursores de aminoácidos más un mínimo efecto de Regresión de Trig. (2) que muestra que los substratos dominantes en la generación de piruvato de aminoácidos son glicina, serina y alanina y que juntos estos pueden contar en forma esencial para la misma r^2 con un radio F más alto.

$$\text{piruvato} = (0.33) \text{ glicina} - (1.69) \text{ serina} + (147.9) \ln \text{ alanina} - 636.8 \quad (2)$$

$$r^2 = 0.836 \quad n = 26 \quad \text{y SD} \pm 65.3$$

$$F = 26.77 \quad p = 0.001$$

De manera interesante, la relación a serina es negativa y es consistente con el factor que alanina y serina comparten el mismo transportador y son competidores para los mecanismos de transporte de membrana. El efecto de glicina sólo es débil, pero positivo (Figura 12).

El factor mayor en la síntesis de piruvato en sepsis, sin embargo, parece ser alanina y su relación con la concentración de piruvato, como es mostrado en la Figura 13 A. Esto demuestra que casi el 75% de la variación en el piruvato puede ser completamente explicada por la concentración de alanina por sí sola ($r^2 = 0.749$, $F = 92.53$). Esta relación entre alanina y los otros precursores de aminoácidos de piruvato está totalmente perdida en los pacientes no sépticos, como se puede ver en la Figura 13 B, en donde la pérdida de correlación entre piruvato y alanina está claramente demostrada. También las regresiones (1) y (2) no son significativas cuando se aplicaron al grupo de pacientes de cirugía general no sépticos y pacientes con trauma, sugiriendo que los precursores gluconeogénicos aminoácidos no juegan un mayor papel en determinar los niveles de piruvato en los pacientes no sépticos.

El papel importante de alanina en sepsis como el precursor dominante del piruvato en base a su regresión estadística es mostrado en la Fig

ra 13 A, y regresión (3). Mientras la glucosa aumentada está indudablemente siendo utilizada en los pacientes sépticos, su papel como un regulador de la concentración de piruvato es pequeña (regresión 4), ya que si se añade solamente un incremento pequeño en r^2 a 0.756, el costo de la inclusión de un parámetro extra. Los factores mayores reguladores de la concentración de piruvato parecen ser la alanina y los niveles de lactato (regresión 5) representando producto precursor y de equilibrio, respectivamente, y en consideración de estos dos factores produce un aumento en el r^2 a 0.860 con un F de 92.04. Un efecto regulador menor adicional parece ser mediado por triglicéridos (regresión 6), posiblemente por su efecto de aumento en la utilización de FFA. La interacción de la reducción en el consumo de oxígeno (O_2CI) y el nivel en aumento de alanina, los cuales son rasgos característicos de la transición del estado A al estado B séptico son mostradas en la regresión (7). Incluyendo el efecto de O_2CI , hay un pequeño pero importante mejoría en r^2 sobre aquellas vistas usando solamente alanina (regresión 3).

$$\text{piruvato} = (167.29) \ln \text{alanina} - 803.78 \quad (3)$$

$$r^2 = 0.749 \quad n = 33 \quad \text{y SD} \pm 82.7$$

$$F = 92.53 \quad p = 0.001$$

$$\text{piruvato} = (169.80) \ln \text{alanina} + (2.05)$$

$$\text{glucosa} - 851.21 \quad (4)$$

$$r^2 = 0.756 \quad n = 33 \quad \text{y SD} \pm 82.5$$

$$F = 46.40 \quad p = 0.0001$$

$$\text{piruvato} = (103.9) \ln \text{alanina} + (0.0319) \text{lactato} - 527.01 \quad (5)$$

$$r^2 = 0.860 \quad n = 33 \quad y \text{ SD } \pm 62.8$$

$$F = 92.04 \quad p = 0.001$$

$$\text{piruvato} = (104.0) \ln \text{alanina} + (0.0359) \text{lactato} - (0.014) \text{Trig} - 514.49 \quad (6)$$

$$r^2 = 0.0868 \quad n = 33 \quad y \text{ SD } \pm 63.4$$

$$F = 63.54 \quad p = 0.001$$

$$\text{piruvato} = (162.07) \ln \text{alanina} - (88.24) \ln O_2, \text{ CI} - 355.26 \quad (7)$$

$$r^2 = 0.783 \quad n = 33 \quad y \text{ SD } \pm 78.2$$

$$F = 54.04 \quad p = 0.001$$

12.- ANALISIS ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS EN LA INTERACCION DEL SUBSTRATO EN LAS RESPUESTAS SEPTICAS Y NO SEPTICAS POR ANALISIS DE VIA

En base a estos análisis de regresión, un intento fue hecho para examinar la diferencia en la regulación del piruvato entre los pacientes sépticos y no sépticos de un limitado grupo de precursores mayores. Alanina, como el representante dominante de los aminoácidos gluconeogénicos, lactato, como producto de equilibrio clave, y triglicéridos, como el precursor del regulador FFA de acceso al piruvato hacia el ciclo de Krebs, fueron estudiados con relación a evaluar la diferencia entre los pacientes no sépticos y sépticos. Como se apuntó arriba, todos los estudios de pacientes de cirugía general y traumatizados fueron considerados juntos en la categoría no séptica, y todos los pacientes sépticos hiperdinámicos (estado R, A, B) fueron considerados en el grupo séptico con el fin de evaluar estas interrelaciones de sustrato sobre un amplio rango. Las interrelaciones bioquímicas en el hepatocito, como es delineado en la Figura 10, fueron simplificadas y presentadas en términos de una interacción de sistema en el cual la concentración y la inclinación de cada uno de los precursores a las relaciones de piruvato fueron consideradas (Figura 14). En este modelo los triglicéridos fueron vistos como que emanan de la lipólisis y produciendo su efecto por aumento en la utilización de FFA. Alanina es el mayor transportador aminoácido derivado del catabolismo muscular, lactato como el equilibrio que produce con el piruvato, y la concentración de glucosa siendo influenciada por una degradación glucolítica de una vía del piruvato y por la vía gluconeogénica del ciclo Cori.

En suma, el piruvato es visto como que tiene dos vías termodinámicas de l dfa - una mediada por la piruvato deshidrogenasa (PDH) hacia acetil CoA - el cual es regulado por la concentración de ester FFA de cadena larga ace tilada, y la otra hacia el ciclo Cori por glocuneogénesis, grandemente in fluenciada por el nivel de piruvato.

El dibujo de arriba de la Figura 14 es una ilustración de la ecuación de regresión múltiple en el medio. Esta ecuación tiene términos para no séptico ln alanina, lactato, Trig y un intercepto; y también para - cada variable encima hay un término adicional para la diferencia en efec to debido a sepsis. Los números en los depósitos de sustrato son deriva dos de las siguientes consideraciones eurísticas: Si hubiera un pacien te hipotético "típico" en quien los valores para las variables indepen - dientes pasaron a ser el mismo como la media para todos los pacientes en nuestro ejemplo, luego la ecuación de regresión explicaría que el nivel - de piruvato del paciente como la suma de los siguientes efectos netos pa ra cada variable:

básico		diferencia		total
no séptico	+	en efecto	=	piruvato
efecto		debido a sepsis		

Los números pequeños en cada depósito demuestran la influencia bá sica sobre el piruvato de las relaciones del no séptico entre triglicerí dos, alanina y lactato, y los números más grandes representan el efecto - adicional de sepsis en estas relaciones. Los números entre paréntesis --

que siguen a las letras SL demuestran el efecto neto en el nivel de piruvato en el paciente séptico del incremento producido por sepsis añadido a las bases de la inclinación del no séptico. Para los pacientes sépticos el efecto neto de piruvato de alanina SL es + 423, para lactato SL es - + 73, y para triglicéridos SL es - 18. La alteración estimada en intercepto (-343 I) es una expresión de la proporción séptica de piruvato que deja el sistema, presumiblemente ya sea por el metabolismo oxidativo a través de acetyl CoA o por gluconeogénesis vía el ciclo de Cori. Añadiendo todos estos valores, la concentración media final de piruvato para ambos grupos considerados juntos (147 ± 58) está alcanzada. Este acercamiento permite estimar la influencia de cada uno de los precursores, actuando juntos en la concentración final del piruvato. Este tipo de análisis de vías metabólicas es mostrado para producir resultados fisiológicamente importantes en términos de explicar la regulación de la concentración de piruvato en condiciones no sépticas versus sépticas. Las estadísticas de regresión en la Figura 14 demuestran que el 89% ($r^2 = 0.887$) de la variabilidad en el piruvato puede ser explicada en esta interacción y que hay un grado alto de significancia estadística ($F = 47.17$, $p = 0.001$).

El método Scheffés fue usado para dar un test simultáneo de este efecto de cada una de las variables independientes sobre las concentraciones finales de piruvato. La inclinación total para lactato y para la alanina en los pacientes sépticos fue encontrada a ser significativa en $p = 0.001$. Por otro lado estos efectos en los pacientes de cirugía general o traumáticos no sépticos no fueron significantes en algún nivel

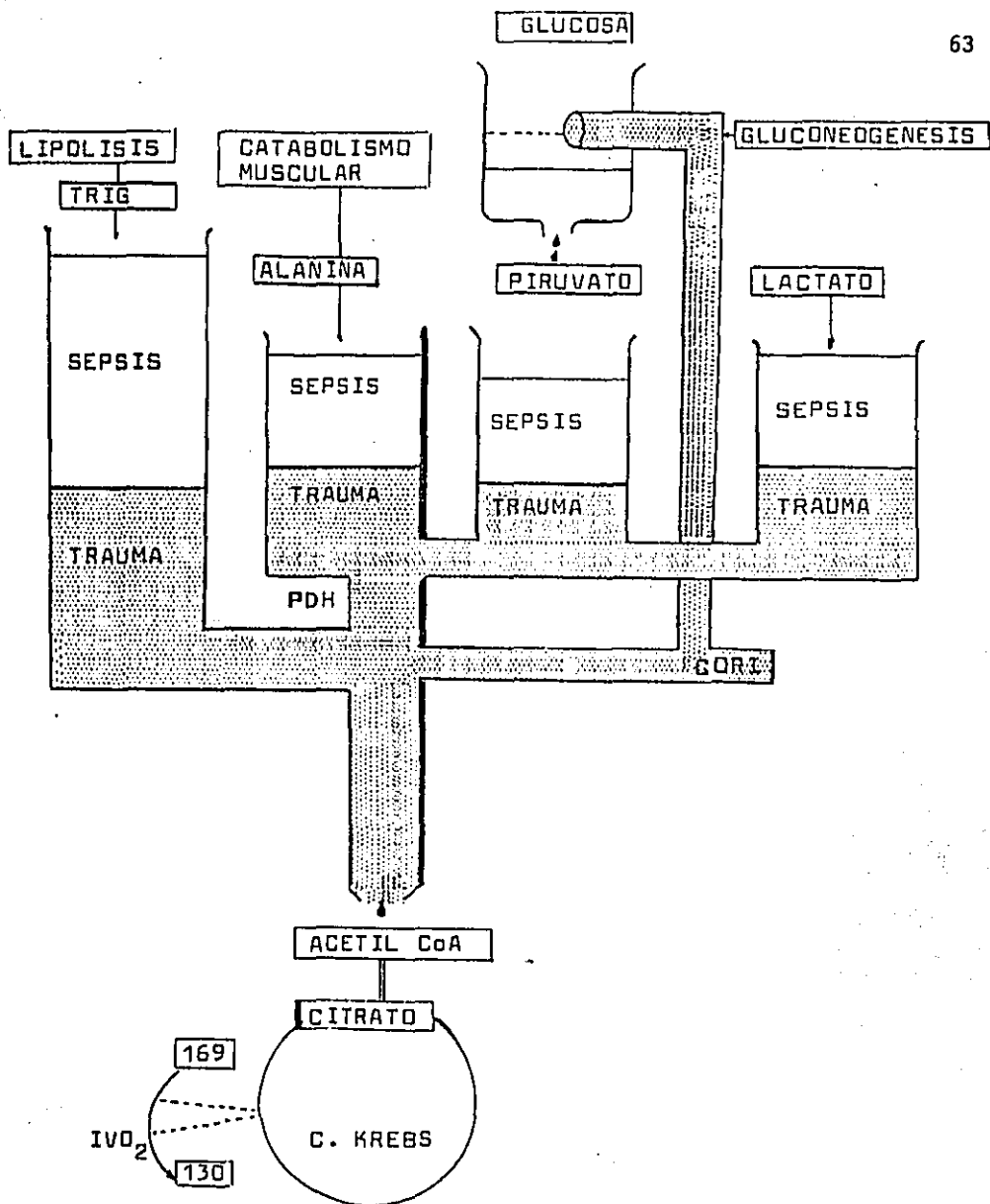


FIGURA 14. Interacciones estadísticas en el diagrama de la ruta metabólica muestran el control de la concentración de piruvato, alanina, lactato y triglicéridos.

usual, indicando que, mientras en sepsis, el nivel de piruvato está casi totalmente controlado por la alanina y el lactato, y en los pacientes - - stresados no sépticos hay mucha influencia de otros sustratos para hacer una predicción adecuada.

La relación exacta de lactato y alanina en un nivel Trig dado, regulado la concentración de piruvato en sepsis es mostrada en la computadora generada en el diagrama tridimensional en la Figura 15 (la cual está - basada en la regresión en la Figura 14). En esta regresión el efecto de alanina es mejor colocado por trozo natural de inclinación y el lactato - parece tener una relación lineal más cercana a la concentración de piruvato. La intersección de las líneas cruzadas de alanina y lactato resulta en el nivel de piruvato dado. Sobre esta superficie una concentración dada de piruvato puede ser alcanzada por juegos diferentes de lactato y alanina entre la relación séptica. Esta figura también muestra las regiones sobre la relación séptica alanina-lactato-piruvato ocupado por pacientes sépticos en los estados fisiológicos R, A, y B. Las medidas de O_2CI para cada estado séptico y para el grupo combinado de cirugía general-trauma - son también mostradas. Dos puntos representativos, uno de un paciente en estado A, y otra de un paciente en estado B, son mostrados para indicar - cómo estas relaciones difieren en los dos estados sépticos hiperdinámicos. Sirve para enfatizar el punto que las interacciones complejas cardiovasculares, pulmonares y metabólicas son meramente aspectos diferentes del mismo proceso. Mientras las perspectivas en el proceso séptico pueden ser - diferentes dependiendo sobre el punto de vista - bioquímico o fisiológico,

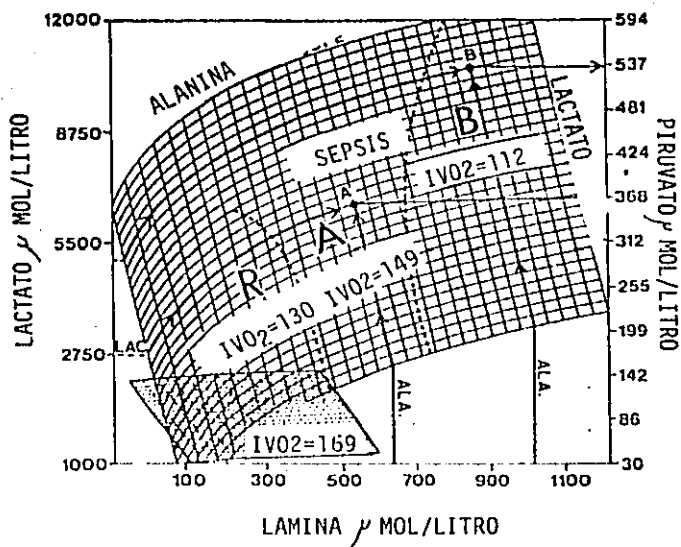


FIGURA 15. Diagrama computarizado entre alanina, lactato y piruvato en - pacientes sépticos y no sépticos.

ambos son partes integrales del todo y deben de ser considerados juntos - si esta entidad quiere ser entendida completamente.

La Figura 15 muestra las dos relaciones diferentes fisiológicas -- alanina-lactato-piruvato para pacientes sépticos y no sépticos. Puede -- ser visto que la inclinación para el plano séptico es más empinada y en -- ambos es significativa las relaciones de lactato y alanina y esto resulta en un nivel de piruvato equilibrado más alto para una concentración dada de alanina y lactato. En suma, los niveles medio sépticos para ambos lac -- tato (Figura 11) y alanina (Figura 13) y su rango y variabilidad son mu--

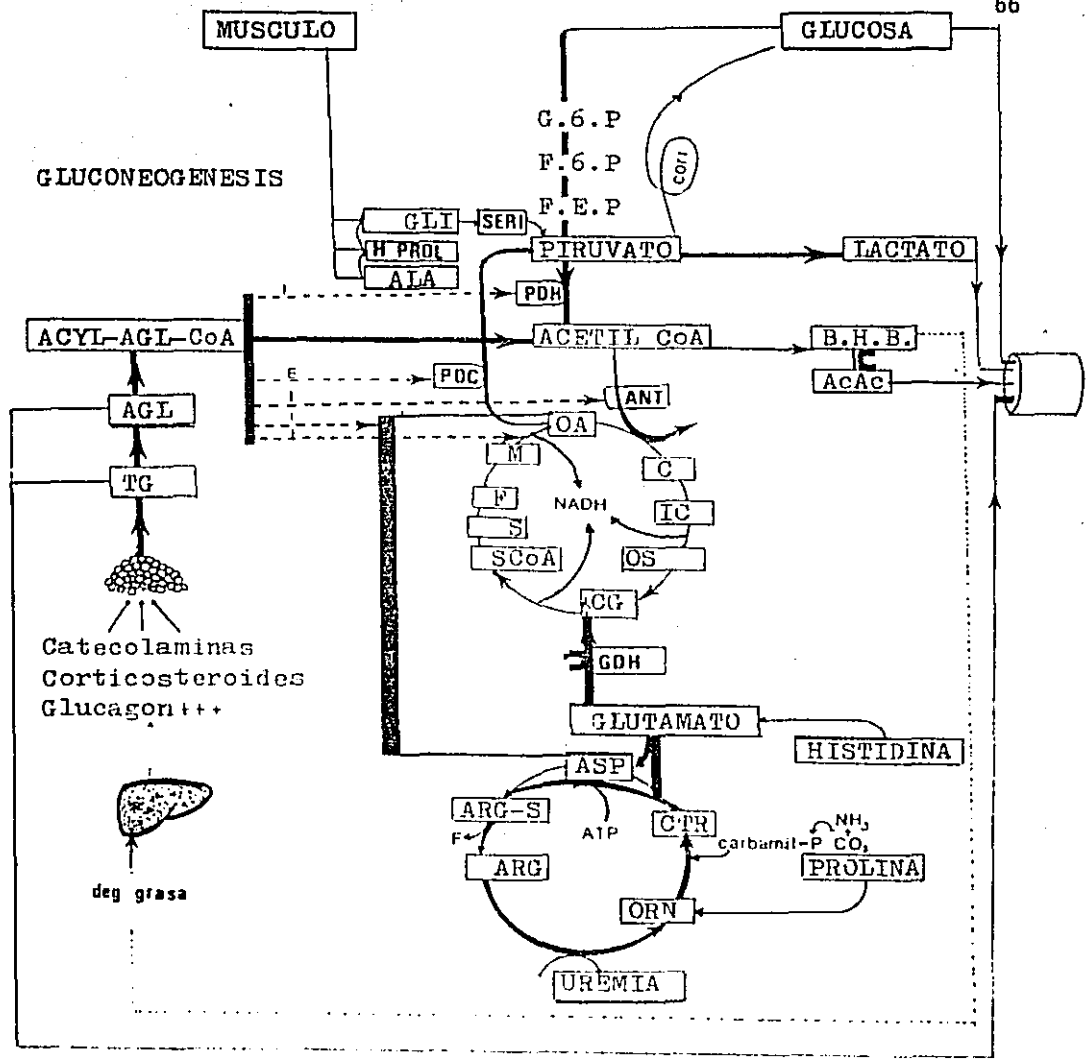


FIGURA 16. Alteraciones metabólicas en el paciente séptico en el estado B y las interrelaciones entre la gluconeogénesis, la síntesis de urea y la regulación de los ácidos grasos libres.

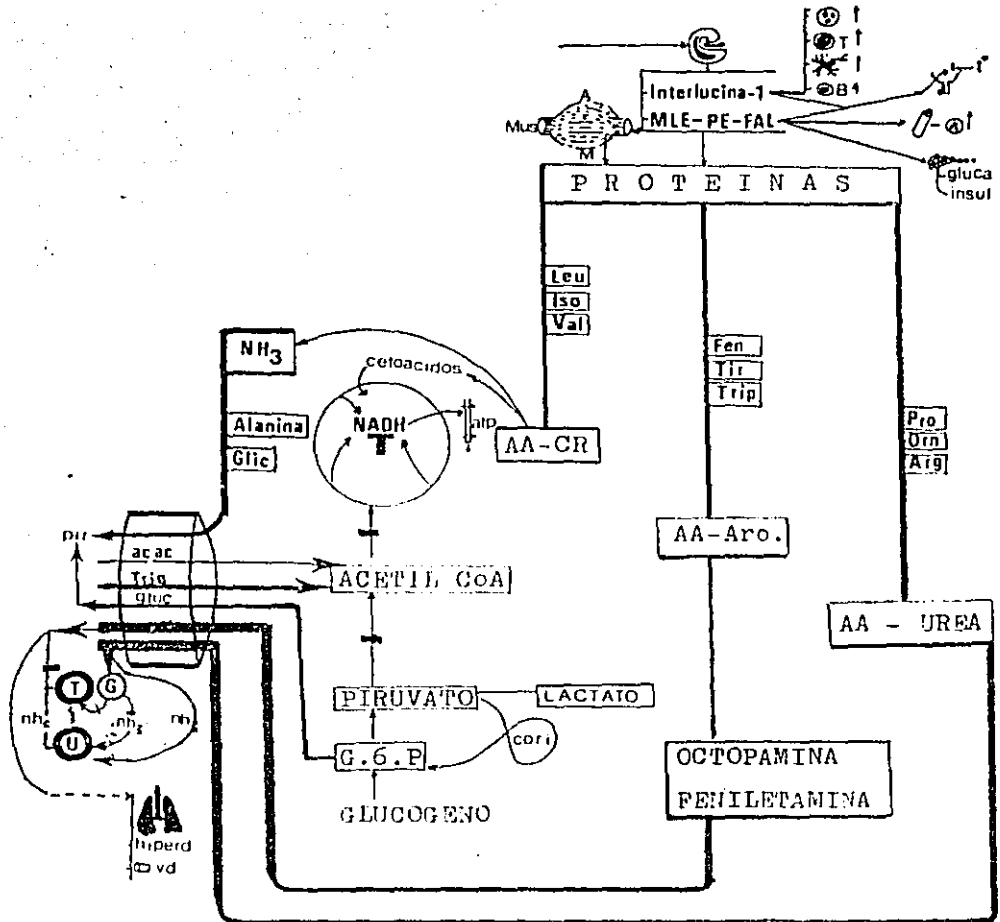


FIGURA 17. Esquema que muestra el catabolismo muscular que libera amino-ácidos (AA) en cantidades proporcionales a la concentración de actina y miosina. Sin embargo, el músculo puede usar solamente amino-ácidos de cadena ramificada.

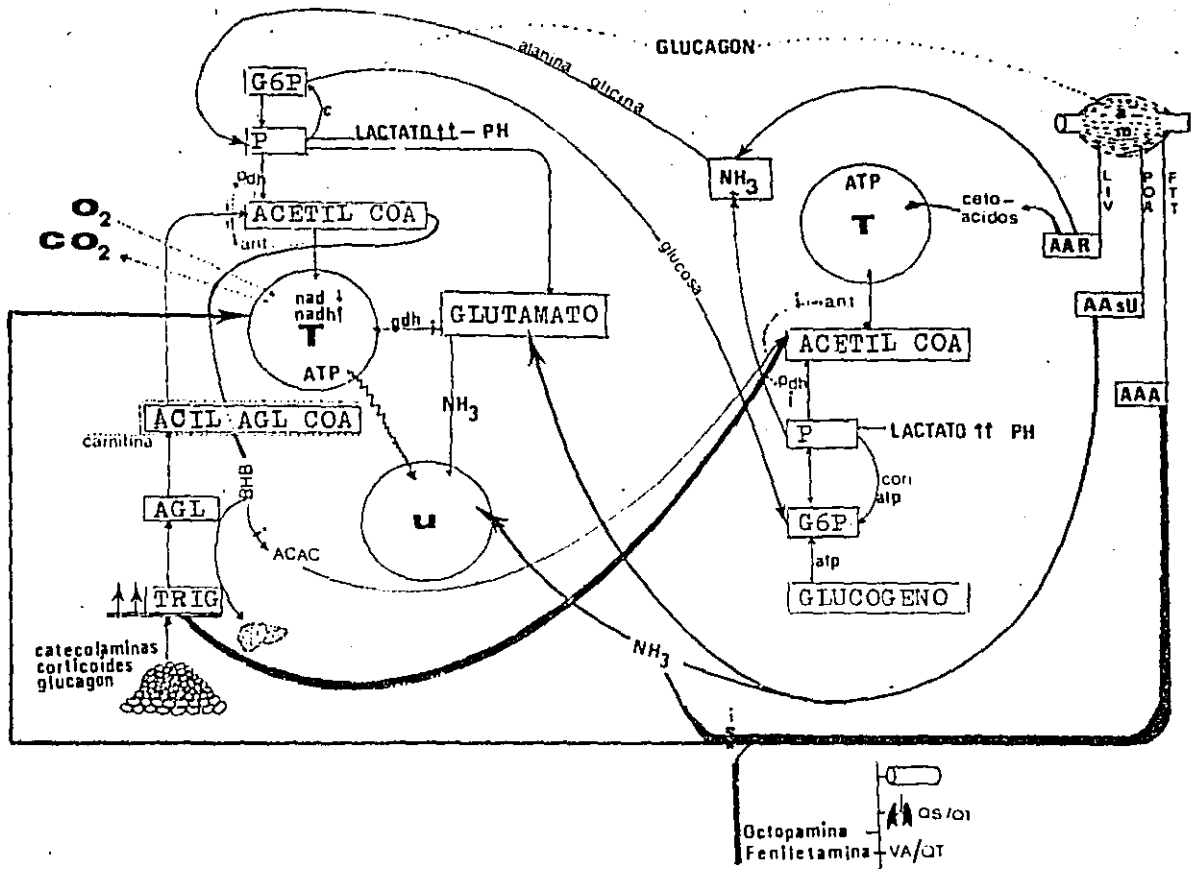


FIGURA 18. Esquema que muestra el déficit de combustible en los distintos órganos, en el estado B de sepsis (Tomado de Siegel. J. H.)

cho más grandes que aquellos vistos en pacientes no sépticos de cirugía - general o trauma (GS&T), y este factor y la inclinación más empinada tiende a producir los niveles altos de piruvato en sepsis. Ya que la síntesis de glucosa del ciclo de Cori es ultimadamente dependiente sobre las concentraciones de piruvato, estos factores, en gran parte, pueden explicar los niveles altos de glucosa en los pacientes sépticos.

13.- DISCUSION

13.1 INTERACCIONES DE ALAMINA-LACTATO EN LA REGULACION DEL PIRUVATO.

Estas relaciones de datos sugieren que no solamente el nivel de -- alanina aumentado en sepsis debido a un estímulo catabólico mayor, el cual parece causar una avería de la proteína muscular, pero que la proporción de su conversión a piruvato (Figura 13) está también aumentada sobre la - inclinación vista en los pacientes de cirugía general o de trauma. Este equilibrio con piruvato en un nivel aumentado se esperaría también que -- causara una elevación en lactato en un rasgo lineal con la elevación en - la concentración de piruvato (Figura 11) y la presión retrógrada de equi- librio de esta relación de lactato -- piruvato en un sistema parcialmente anaeróbico también provee otro mecanismo regulatorio para ajustar el ni- vel final de piruvato. Junto con esta interacción de alanina-lactato (Fi- gura 15) cuenta para la inclinación aumentada del aumento neto de la con- centración de piruvato en sepsis.

13.2 EL EFECTO HIPERGLUCEMICO DE LA SEPSIS.

Cuando la relación alanina-piruvato de arriba, es considerada por sí sola, la disminución en el valor interceptado para piruvato en sepsis es significativo en el $p < 0.001$ por el método Scheffe S. Este hallazgo es consistente con la hipótesis que, aun así, las concentraciones aumenta- das de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos resulta en un aumento en la concentración de piruvato, hay también una proporción aumentada de

escape de piruvato para, ya sea su metabolismo oxidativo, o en gran parte, para la síntesis gluconeogénica hacia glucosa. Esta última hipótesis es compatible con el aumento observado en los niveles de glucosa en un O_2CI más bajo en sepsis comparado a los pacientes de cirugía general o trauma, como es mostrado en las Figuras 9 y 10. Es también compatible con las observaciones de Wolfe, Elhai y Spitzer que hay lactato aumentado y gluconeogénesis aumentada de lactato, y con Kuttner y Spitzer que hay carbón de glucosa aumentada de alanina marcada en perros tratados con endotoxina. Es también conforme con los estudios en humanos de Long, Kinney y Geiger usando alanina marcada con C^{14} , los cuales también demostraron incorporación de C^{14} aumentada hacia glucosa en sepsis.

13.3 EL PAPEL DEL GLUCAGON.

La causa de este aumento en el piruvato y subsecuentemente de glucosa de alanina no es claro, pero parecería ser mediado por unos niveles de glucagon muy grandes (Figura 9, 10, 16, 17 y 18), los cuales pueden elevarse más de 20 SD encima del control de niveles traumáticos no sépticos, en los pacientes en estado séptico B. En la presencia permisiva de corticosteroides, el glucagon ha sido mostrado a realzar la gluconeogénesis de alanina estimulando la conversión de piruvato y oxaloacetato o fosfoenolpiruvato, el cual es un paso clave en la síntesis de glucosa de piruvato en el ciclo de Cori. Hay también una relación compleja de glucagon al catabolismo muscular protéico y un efecto estimulante de alanina en la secreción de glucagon, el cual es ordinariamente desviado por el aumen

to de glucosa sanguínea; pero ni el glucagon ni la gluconeogénesis es suprimida en la sepsis, aun así la hiperglucemia ocurre. Todos estos datos sugieren que una gluconeogénesis aumentada de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos están presentes en la sepsis humana, en vez de una inhibición de las vías gluconeogénicas, como ha sido sugerido en base a los estudios en animales a plazo corto, con choque por endotoxinas o gram negativos, en donde ocurre hipoglucemia. Esta disparidad probablemente refleje una diferencia en la severidad de la agresión, ya que la hipoglucemia ha sido observada en pacientes sépticos, pero sólo como un fenómeno preterminal. La razón para las elevaciones enormes en glucagon no es clara, pero podría estar relacionada a un aumento en la actividad de los nervios simpáticos, al páncreas endócrino, o a catecolaminas elevadas, lo cual -- ocurre en el paciente séptico, o a alguna alteración en el mecanismo celular somatostatínpancreático para control de la secreción de glucagon como se ha pensado que sea un factor en la diabetes mellitus. No obstante, -- cualquiera que sea el mecanismo, debe de estar atado íntimamente a los -- factores, los cuales producen la transición de estado A a B en sepsis, ya que la elevación en glucagon parece estar directamente relacionada a la -- severidad del estado séptico.

13.4 REGULACION DE LOS ACIDOS GRASOS.

Ya que los niveles normales de FFA están mantenidos, y la diferencia entre FFA y Trig es proporcional al nivel de Trig ($r^2 = 0.938$, $F = 1131$), se sugiere que hay una utilización de FFA aumentada en sepsis. El

nivel Trig parecería jugar alguna influencia en la regulación de piruvato en sepsis. La influencia negativa de triglicéridos vista en todas las -- ecuaciones, relacionando los efectos de alanina y lactato sobre el piruvato es compatible con los estudios básicos sobre la regulación de glucólisis y sugiere que las concentraciones aumentadas de Trig vistas en sepsis podrían tener un efecto regulador, tal vez a través de la formación de ésteres de cadena larga FFA-acil CoA en desviar la vía del piruvato lejos -- de su catabolismo oxidativo vía acetyl CoA hacia las vías gluconeogénica. Los ésteres de cadena larga FFA acil CoA inhiben la entrada al ciclo de -- Krebs en el paso PDH, mientras en el mismo tiempo estimulan la actividad de la piruvato carboxilasa, el cual es el primer paso en el ciclo de Cori (Figuras 10 y 14). La reducción consecuente en citrato se conoce que causa una reducción en la captación de oxígeno mitocondrial. Que esto pueda ser un factor en el desarrollo eventual del patrón séptico del estado B -- caracterizado por una disminución en el consumo de oxígeno es sugerido -- por el índice de consumo de oxígeno reducido (IVO_2) de una media de 169 -- ml/min/sq m en GS&T a 130 ml/min/sq m para todos los grupos sépticos (R, A, B), como es mostrado en la Figura 14. También es sugerido por regresión (7), la cual muestra que la disminución en el consumo de oxígeno -- (IVO_2), lo cual es una correlación clave de la transición del estado B, -- juega un papel importante a la larga con la concentración de alanina en -- colocar el nivel de piruvato. Estos dos factores juntos resultan en un -- aumento neto en la concentración de piruvato con un $r^2 = 0.783$ ($F = 44.07$, $p < 0.001$), la cual es más alta que r^2 para alanina sola ($r^2 = 0.749$). Obviamente, sin embargo, muchos otros factores en el patrón metabólico anor

mal pueden influenciar el nivel final de consumo de oxígeno en sepsis, y datos considerables deben de ser obtenidos de análisis de todas las vías antes de que esto pueda ser propiamente delineado con relación a su influencia estadística.

13.5 SINTESIS DE UREA.

No obstante, la importancia central de alanina en influenciar el metabolismo oxidativo y gluconeogénesis parece evidente. Sin embargo, su influencia secundaria en interactuar a través de la transaminación (Figura 10) con glutamato, junto con prolina y otros aminoácidos donadores de nitrógeno en la formación de urea, puede también ser demostrado en estos estudios. Este papel en el grupo de pacientes sépticos es mostrado en regresiones (8) y (9), las cuales demuestran respectivamente las interacciones de alanina, valina, glutamato, prolina, y el nivel de consumo de oxígeno; y de alanina, leucina, isoleucina, valina, glutamato, prolina y consumo de oxígeno en determinar el nivel de urea. Estas regresiones no son significativas en los pacientes GS&T no sépticos.

$$\begin{aligned} \text{urea} = & -(0.021) \text{ alanina} + (0.111) \text{ valina} - (0.177) \\ & \text{glutamato} - (0.020) \text{ prolina} - (0.450) \quad O_2 \\ \text{CI} = & 122.13 \quad (8) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} r^2 = & 0.522 & n = & 33 & \text{y SD} \pm & 30.8 \\ F = & 5.68 & p = & 0.01 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{urea} = & -(0.012) \text{ alanina} - (0.199) \text{ leucina} + (0.427) \\ & \text{isoleucina} + (0.122) \text{ valina} - (0.191) \text{ gluta-} \\ & \text{mato} - (0.022) \text{ prolina} - (0.418) \text{ O}_2 \\ & \text{CI} + 116.12 \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} r^2 &= 0.541 & n &= 32 & \text{y SD} &\pm 31.4 \\ F &= 4.05 & p &= 0.01 \end{aligned}$$

Los valores r^2 para estas regresiones están siendo moderados, en forma respectiva, 0.522 y 0.541, con radios F relativamente bajos, pero todavía entre el rango de significancia en el $p = 0.01$. La variabilidad aumentada debida a error (1 wr^2) es indudablemente debido a el gran número de otras fuentes de nitrógeno amonio para la síntesis de urea. Sin embargo, estas relaciones de regresión vistas a la luz de las vías metabólicas para la síntesis de urea mostradas en la Figura 10 apuntan la utilización clave de estas vías catabólicas de aminoácidos para la eliminación aumentada de amonio, el cual es el principal producto accesorio de gluconeogénesis. Los datos presentados también hacen posible el entendimiento de como el catabolismo aumentado de las proteínas del músculo en la sepsis, con su liberación de una mezcla de aminoácidos, la cual es sólo ligeramente modificada de aquella en la proteína del músculo es deshecho en el hepatocito. En suma al N_2 de urea derivado de los aminoácidos gluconeogénicos hidroxiprolina, glicina, serina, cistina y alanina, N_2 de urea considerable de aminoácidos de cadena ramificada, leucina, isoleucina, y valina, es también producido. Algunos de estos aminoácidos de cadena ramificada son directamente utilizados en el músculo y su cantidad de amo-

nio es llevada hacia el hígado para la síntesis de urea después de la -- transaminación del piruvato muscular a la alanina que lleva NH_3 . De igual importancia a la síntesis de urea es la liberación de prolina, histidina, arginina, y glutamina, los cuales son metabolizados en el hígado a través de el medio de glutamato a alfa-cetoglutarato en el ciclo de Krebs para -- el metabolismo oxidativo. Como un producto accesorio del metabolismo de glutamato, NH_3 entra al ciclo de la urea.

13.6 INTERRELACIONES ENTRE GLUCONEOGENESIS Y SINTESIS DE UREA.

La sutil regulación de las concentraciones de glutamato, piruvato, alanina y aspartato a través de las transaminaciones claves pueden ser -- desbalanceadas por grandes cantidades de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos (Figura 10) liberados en sepsis, ya que pueden tender a forzar la reacción alanina + alfa-cetoglutarato -- piruvato + glutamato a la derecha. Esto, a la vuelta, puede efectuar la concentración de alfa-ceto glutarato disponible al ciclo tricarboxílico de Krebs, y así posiblemente interferir con el metabolismo de glutamato y el metabolismo oxidativo. -- En suma, la gran desviación del piruvato del metabolismo oxidativo a gluconeogénesis requiere oxaloacetato para el paso enérgico clave de conversión a fosfoenolpiruvato. Esta utilización de grandes cantidades de oxaloacetato también podría ser un factor crítico en reducir la actividad -- del ciclo de Krebs, ya que la concentración de oxaloacetato es el paso de proporción límite para la oxidación de citrato. También estos dos procesos sintéticos gluconeogénesis y ureagénesis consumen grandes cantidades

de adenosin trifosfato (ATP), reduciendo lo disponible para otros procesos.

13.7 EL PAPEL DEL "VAIVEN" DEL HIDROGENO.

Más probablemente como un factor resultante en la reducción de consumo de O_2 del paciente séptico en estado B, es el factor que muchos de los pasos claves en oxidación están dependientes de la disponibilidad de un ión hidrógeno aceptor. La nicotidamida adenin dinucleótido (NAD^+) a $NADH$ es esencial para muchas reacciones de deshidrogenasa. Así como los niveles aumentados de alamina producen niveles más altos de piruvato, y con la aparente inhibición de la oxidación de piruvato, posiblemente por ésteres FFA acil CoA aumentados. Grandes cantidades de lactato son formados mientras ocurre la transición del estado A al B séptico, con la liberación de grandes cantidades correspondientes de ión hidrógeno. El H^+ a la vuelta podría saturar el aceptor NAD^+ formando grandes cantidades de $NADH$. En la Figura 10 son vistos un número de las reacciones claves en las cuales el aceptor hidrógeno de NAD^+ a $NADH$ juega un papel importante. La falta de disponibilidad de un aceptor ión hidrógeno puede de ese modo prevenir la utilización de un número grande de aminoácidos. En particular, el metabolismo del glutamato a alfa-catoglutarato es dependiente de tener disponible NAD^+ , y esto podría representar el bloque clave que cause una elevación en prolina, ornitina, amonio y glutamato en el estado B terminal de sepsis. En realidad el metabolismo de muchos de los aminoácidos, los cuales tienen sus concentraciones más altas en el estado B sépti

co (Figura 10) es especialmente dependiente en la reacción $\text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{NADH}$.

También es interesante especular sobre el factor que algunos de -- los aminoácidos de cadena ramificada, los cuales parecen ser mejor utilizados mientras el proceso séptico se desarrolla, tienen entrada hacia las vías oxidativas por lo menos por un mecanismo, el cual no requiere una -- reacción dependiente de $\text{NAD}^+ - a - \text{NADH}$. En suma, los tres aminoácidos de cadena en rama, leucina, isoleucina, y valina, los cuales Fischer ha -- mostrado que sean de valor en sepsis y en la enfermedad hepática, tienen entrada hacia el ciclo de Krebs, ya sea por un acceso independiente a Acetil CoA en vez de vía piruvato, o a través del acceso a succinil CoA; de este modo, desviando la inhibición de la piruvato deshidrogenasa aparente, lo cual podría prevenir la oxidación de piruvato vía acetil CoA.

13.8 METABOLISMO CETOACIDO.

Si los niveles altos de Trig -normal FFA indican utilización de FFA aumentada, esto resultaría en un aumento en acetil CoA vía acil CoA - (Figura 10). Sin embargo, los esteres Acil CoA de cadena larga también -- causan conversión preferencial de acetil CoA hacia BOHB en vez de citrato. Este efecto sería conforme con la observación que los niveles de BOHB se elevan con la transición del estado séptico A al estado B. (Figura 10). En suma, la oxidación de betahidroxiutarato a acetoacetato es también de pendiente del aceptor ión hidrógeno $\text{NAD}^+ - a - \text{NADH}$ y uno de los principa les rasgos del desarrollo del estado B parece estar aumentando la dispari dad en el ratio BOHB: AcAc, (Figura 9), con utilización aparentemente con tinuada de acetoacetato, así como el BOHB se eleva.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

13.9 SEPSIS VERSUS LESION NO SEPTICA.

En suma, una diferencia muy fundamental parece existir entre los - pacientes que sostienen un trauma mayor no infectado o que siguen un procedimiento de cirugía general electivo, comparado a sepsis. Esta diferencia está resumida en las Figuras 9 y 10. Los pacientes traumáticos o lesionados quirúrgicamente parecen tener niveles más bajos de todos los aminoácidos claves y substratos intermediarios grasos y niveles normales o - bajos de precursores gluconeogénicos. Esta observación puede ser debida a una utilización comparablemente aumentada a la movilización aumentada - de estos substratos y es acompañada por un consumo de oxígeno aumentado. Esta hipótesis es compatible con los estudios experimentales de Wiener y Spitzer y Wolfe y Burke, así como también con las observaciones clínicas de Long, Kinney, y Geiger y Wilmore, Mason y Pruitt. Sepsis (1, 2, 6, -- 17), sin embargo, causa un mayor desarreglo en esta respuesta normal al - stress, resultando en un daño progresivo del metabolismo oxidativo de los combustibles metabólicos circulantes aumentados.

14.- CONCLUSION

14.1 LA SECUENCIA DE DESORDENES METABOLICOS Y FISIOLÓGICOS EN SEPSIS

La causa de la agresión séptica es desconocida, pero podría ser debida a la activación de cinina, ya que el patrón del estado B puede ser reproducido en un miembro aislado perfundido por una infusión de bradiquinina. Estos experimentos mostraron una reducción en el tono vascular y en el consumo de oxígeno en un flujo constante. También, ya que el músculo no tiene la capacidad para gluconeogénesis, la captación de piruvato se vio caer. Esto es consistente con las observaciones de McConn (comunicación personal) que la captación de glucosa en el músculo está dañada -- por una dosis alta de bradiquinina.

Sin embargo, aun a pesar que el factor iniciador no es conocido, los eventos corocidos y sus probables consecuencias metabólicas son delineadas en la Tabla 1. Hay una respuesta neuroendócrina fuerte caracterizada por un aumento en norepinefrina (NE), epinefrina (E) cortisol y un mayor aumento en glucagon, con sólo un pequeño aumento en insulina. El catabolismo muscular está aumentado con liberación de todos los aminoácidos. Sin embargo, hay evidencia de utilización muscular de aminoácidos de cadena ramificada, endógenos (BAA) y liberación de grandes cantidades de alanina y glicina para transporte al hígado. El metabolismo graso está alterado, lipogénesis hepática está disminuida, y lipólisis del tejido adiposo está aumentada, y los triglicéridos se elevan (Trig). Ya que los ácidos grasos libres (FFA) no están aumentados, éste sugiere que la utili

zación aumentada de FFA ocurre probablemente en músculo y en hígado, pero no todos los FFA pueden ser oxidados.

A nivel del metabolismo hepático (Figura 10, 16, 17 y 18), debe de especularse sobre los efectos posibles basados en el patrón de sustratos circulantes observables. Con la magnitud de los desórdenes en los pacientes sépticos en estado A y B como una guía de la severidad en aumento del proceso séptico, parecería que hay un aumento progresivo en gluconeogénesis de alanina y glicina con un aumento en piruvato, lactato y síntesis de glucosa. Esto podría estar mediado por una utilización aumentada de FFA derivada de los niveles elevados de Trig con un aumento de los ésteres FFA acil CoA de cadena larga. Estos ésteres acil CoA se conocen que disminuyen la translocación de adenin nucleótido y en inhibir la piruvato -- deshidrogenasa, así reduciendo la entrada de piruvato a acetil CoA y de ese modo reducir la oxidación del piruvato. Esto sería compatible con la caída observada en IVO_2 en el estado B de sepsis, al mismo tiempo los ésteres acil CoA estimulan la piruvato carboxilasa, la cual cataliza la -- transformación inicial de piruvato a oxaloacetato, el cual es el primer -- paso en el ciclo de Cori. Con la activación de esta enzima, la síntesis de glucosa se convierte en dependiente de la concentración de piruvato y los niveles aumentados de piruvato demostrados como la transición del estado séptico R a A a B ocurren (Figura 15, 16 y 18), compatible con la -- gluconeogénesis aumentada y el nivel de glucosa en aumento en sepsis. El segundo paso enzimático mayor en gluconeogénesis es la fosfoenolpiruvato cinasa; ésta es activada por glucagon, el cual también se eleva mientras

el estado B ocurre. Sin embargo, el flujo aumentado de piruvato hacia -- gluconeogénesis no podría ser cuantitativamente reflejado en la concentra ción final de glucosa sanguínea, ya que los ciclos inútil (V) gluconeogé- nicos-glucolíticos son conocidos a ocurrir con el desperdicio de ATP y la producción de calor.

Mientras la gluconeogénesis de precursores aminoácidos, especial- mente alanina, aumenta en sepsis, hay un aumento correspondiente en la -- síntesis de urea, la cual parece estar directamente relacionada a la ele- vación de los niveles circulantes de estos sustratos y su metabolismo de NH_3 . Así, la síntesis de urea se eleva con la transición del estado A al B. Como Krebs, Lund y Stubbs notaron la síntesis de urea y la gluconeogé- nesis compiten por los mismos sustratos y ambos tienen grandes requeri- mientos de ATP.

La hipotetizada utilización aumentada de Trig-generados, FFA depen- dientes de carnitina, por lo menos al nivel de ésteres acil CoA, tendría otro efecto el cual es compatible con los datos observados. Los ésteres acil CoA de cadena larga aumentados producen una desviación de acetil CoA del metabolismo del citrato a la producción de cuerpos cetónicos, y en -- realidad los niveles de BOHB también se elevan mientras la transición del estado A al B ocurre. El desorden metabólico final y más severo asociado con la sepsis progresiva puede ser la saturación de los mecanismos de vai- vén del hidrógeno. Mientras ocurre la transición del esto A al B, con la elevación de lactato, el pHv cae, reflejando una producción de H^+ aumenta- da. Si esto a la vuelta resultó en una saturación de NAD^+ en producir --

NADH, las anomalías metabólicas del estado B preterminal restantes -- pueden ser explicadas. La oxidación de BOHB a AcAc es dependiente de -- aceptor NAD^+ , así como es el glutamato en la oxidación de alfa-cetoglutarato, y en sepsis en estado B el ratio BOHB/AcAc se eleva debido a BOHB - aumentado, y el glutamato se eleva también. Hay también elevaciones tardías en los aminoácidos dependientes de NAD^+ , y en los aminoácidos de cadena en rama que finalmente se ve que se elevan en el estado B tardío de sepsis. Mientras estas reacciones dependientes del vaivén de hidrógeno - fallan, el consumo de oxígeno cae a niveles muy bajos ($\text{IVO}_2 = 112 \text{ ml/min/sq m}$ en estado B).

El cuadro fisiológico correlacionado altamente cuantificado por esta técnica de clasificación de estado puede estar relacionado a la elevación progresiva de aminoácidos aromáticos, con la actividad de un neurotransmisor falso posible, ya sea directamente a través de los productos - averiados. Estos agentes vasoactivos pueden ser un mayor factor en producir el tono vascular reducido, la cual es la lesión fisiopatológica primaria en sepsis. La contractilidad miocárdica aumentada refleja, mediada - simpáticamente, junto con el tono vascular reducido en sepsis, sería esperado a aumentar la fracción de eyección cardíaca y el gasto cardíaco en un VFDVI más bajo. El resultado neto es un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar, en un LAP bajo, con exageración del efecto de cascada pulmonar. Esto ha sido mostrado a producir V_A/Q_T disminuido, un V_D/V_T aumentado y - un aumento en el porcentaje de corto circuito, todos los cuales están directamente relacionados a la transición del estado A al B séptico. Bajo

estas condiciones, un aumento en la permeabilidad capilar pulmonar inducido por la agresión séptica inicial sería esperado a resultar en edema intersticial pulmonar aumentado y consolidación eventual en los segmentos pulmonares dependientes, sobreperfundidos, lo cual también ocurre mientras el proceso séptico se desarrolla.

Sepsis es una enfermedad de control metabólico desordenado, en la cual, el deterioro progresivo del metabolismo intermediario produce cambios fisiológicos profundos y que interviene en una respuesta adaptativa al stress deformada, la cual puede ser caracterizada y cuantificada por los estados fisiológicos y su trayectoria de cambio. Analizando estos cambios, se ve que las grandes vías metabólicas, las cuales normalmente llevan a la resolución satisfactoria y el reparo de la lesión se encuentran en sepsis completamente deteriorada; y ahora, marcado por los momentos de la transición del estado fisiológico, **"las rutas de gloria se dirigen más al grave"**.

INDICE DE ABREVIATURAS

pHa/pHv	=	pH arterial/venoso.
PaO ₂ /PvO ₂	=	presión parcial arterial/venoso de oxígeno.
PaCO ₂ /PvCO ₂	=	presión parcial arterial/venoso de CO ₂ .
HCO ₃	=	bicarbonato
SaO ₂ /SvO ₂	=	saturación arterial/venoso de oxígeno.
CaO ₂ /CvO ₂	=	contenido arterial/venoso de oxígeno.
DA-vO ₂	=	diferencia arterio/venoso de oxígeno.
DA-aO _{2q}	=	diferencia alveolo/arterial de oxígeno.
VCS	=	vena cava superior.
FC	=	frecuencia cardíaca.
PA	=	presión arterial.
PAM	=	presión arterial media.
PCP	=	presión capilar pulmonar.
GC	=	gasto cardíaco.
FEx	=	fracción de expulsión.
IC	=	índice cardíaco.
VL	=	volumen latido.
IVL	=	índice de volumen latido.
RPT	=	resistencias periféricas totales.
IRPT	=	índice de resistencias periféricas totales.
TLVI	=	trabajo latido del ventrículo izquierdo.
ITLVI	=	índice de trabajo latido del ventrículo izquierdo.
PDVI	=	presión diastólica del ventrículo izquierdo.

YDFVI	= volumen diastólico final del ventrículo izquierdo.
PAI	= presión de aurícula izquierda.
P-VVIFD	= relación presión-volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole.
TLVD	= trabajo latido del ventrículo derecho.
ITLVD	= índice de trabajo latido del ventrículo derecho.
VO ₂	= consumo de oxígeno.
IVO ₂	= índice de consumo de oxígeno.
DO ₂	= disponibilidad de oxígeno.
IDO ₂	= índice de disponibilidad de oxígeno.
TEO ₂	= transporte efectivo de oxígeno.
ITEO ₂	= índice de transporte efectivo de oxígeno.
Qs/Qt	= % de corto circuitos pulmonares.
VD/VT	= espacio muerto.
VA/Qt	= relación ventilación/perfusión pulmonar.
PVP	= presión venosa pulmonar.
VA	= ventilación alveolar.
Q	= gasto cardíaco.
NAD ⁺	= nucleótido de nicotinamida.
NADH	= nucleótido de nicotinamida reducido.
AMP	= adenosin monofosfato.
ADP	= adenosin difosfato.
ATP	= adenosin trifosfato.
PDH	= piruvato deshidrogenasa.
GDH	= glutamato deshidrogenasa.

ADP-tr	=	adenin nucleótido translocasa.
ATC	=	ciclo del ácido tricarbófilico.
DS	=	desviación standard.
NE	=	norepinefrina.
E	=	epinefrina.
FEV ₁ /VC	=	relación volumen espiratorio forzado en 1 seg/volumen co-- riente.
PEEP	=	presión positiva al final de la espiración.
td	=	tiempo de dispersión pulmonar.
DV/m ²	=	volumen sanguíneo pulmonar.
PCO	=	presión coloidosmótica.
AA	=	aminoácidos.
AACR	=	aminoácidos de cadena ramificada.
HC	=	hidratos de carbono.
TRI	=	triglicéridos.
AGL	=	ácidos grasos libres.
CC	=	cuerpos cetónicos.
AcAc	=	acetoacetato.
BHOB	=	beta-hidroxi butirato.
PEP	=	fosfoenolpiruvato.
LEU	=	leucina.
I LEU	=	isoleucina.
LIS	=	lisina.
GLI	=	glicina.
ALA	=	alanina.

TIR	=	tirosina.
P	=	fosfato.
AAA	=	aminoácidos aromáticos.
Td	=	Tiempo disperso.
Tm	=	Tiempo de mezclado.
VD	=	Volumen sanguíneo disperso pulmonar.
FE	=	Fracción de eyección cardíaca.
CABG	=	Injerto de desviación de arteria coronaria.
r^2	=	Coefficiente de determinación.
r	=	Coefficiente de correlación ordinaria.
y	=	Variable dependiente.
GSEL	=	Cirugía general electiva.
F	=	Hipótesis nula.
X	=	Variable independiente.
n	=	Número de observaciones.
m	=	Número de variables.
P	=	Probabilidad.
SD	=	Desviación standard.
SEM	=	Media error standard.
C	=	Citrato.
IC	=	Isocitrato.
CG	=	Alfa cetoglutarato.
S	=	Succinato.
F	=	Fumarato.
OA	=	Oxalacetato.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Frank B. Cerra, M.D., John H. Siegel, M.D., John R. Border, M.D., - - Diane M. Peters, M.D. y Rapier R. McMenemy, PH.D. Correlations between Metabolic and Cardiopulmonary Measurements in Patients after Trauma, General Surgery, and Sepsis. The Journal of Trauma. 1979. Vol. 19, - No. 8 pp. 621-629.
- 2.- John H. Siegel, M.D., Frank B. Cerra. MD., Bill Coleman, Ivo Giovanni ni, M.D., Mohan Shetye, M.S.M.E., John R. Border, M.D., and Rapier - H. McMenemy, PH.D. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. Surgery. 1979. Vol. 86, No. 2. pp. 163-193.
- 3.- Robert F. Wilson, M.D. Science and Shock: A clinical perspective. -- Ann Emerg Med August 1985; 14: 714-723.
- 4.- Harry C. Sax, M.D.; Mark A. Talamini, MD; Josef E. Fischer, MD. Clinical Use of Branched-Chain Amino Acids in Liver Disease, Sepsis, Trauma, and Burns. Arch Surg 1986. Vol. 121, pp. 359-365.
- 5.- C. James Carrico, MD; Jonathan L. Meakins, MD, DSc, FRCSC, FACS; J.C. Marshall, MD, FRCSC; Donald Fry, MD; Ronald V. Maier, MD. Multiple - Organ-Failure Syndrome. Arch Surg. 1986. Vol. 121, pp. 196-208.
- 6.- John H. Siegel, M.D. Relations between Circulatory and Metabolic Changes in Sepsis. Ann. Rev. Med. 1981. Vol. 32; pp. 175-194.

- 7.- Marc A. Levison, MD; Tanny C. Tsao, MS; Donald D. Trunkey, MD. Myocardial Depression. Arch Surg 1984. Vol. 119; pp. 803-808.
- 8.- Margaret M. Parker, M.D., James H. Shelhamer, M.D. Stephen L. Bacharach, Ph. D.; Michael V. Green, M. S, Charles natanson, M.D.; Terri M. Frederick, B.S.N.; Barbara A. Damske, R.N.; and Joseph E. Parrillo, M.D., Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. Annals of Internal Medicine. 1984 Vol. 100. pp. - 483-490.
- 9.- Barry Mizock, MD. Septic Shock. A Metabolic Perspective. Arch Intern Med. 1984 Vol. 144, pp. 579-585.
- 10.- A.A. Van Lambalgen, W. Bronsveld. G.C. Van Den Bos, and L.G. Thijs. Distribution of cardiac output, oxigen consuption and lactate production in canine endotoxin shock. Cardiovascular Research, 1984. Vol. 18, pp. 195-205.
- 11.- Margaret M. Parker, MD, Joseph E. Parrillo, MD. Septic Shock Hemodynamic and Pathogenesis. JAMA, 1983. Vol. 250, No. 24, pp. 3324-3328.
- 12.- Chaudry, Irshad H. Cellular mechanisms in shock and ischemia and - - their correction. Am. J. Physiol. 1983. Vol. 245, pp. 117-134.

- 13.- Linda T. Archer. Myocardial Dysfunction in Endotoxin -and E. Coli- - Induced Shock: Pathophysiological Mechanisms. *Circulatory Shock*, - - 1985. Vol. 15, pp. 261-280.
- 14.- William C. Shoemaker, *Fisiopatología y Tratamiento de los síndromes de Shock. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 1985. - pp. 92-116.
- 15.- William C. Shoemaker, MD. *Perspectives on Sepsis and Septic Shock*. - *Critical Care Medicine*. 1986.
- 16.- L.B. Hinshaw, B.K. Beller-Todd, and L.T. Archer *Current Management - of the Septic Shock Patient: Experimental Basis for Treatment. Cir- culatory Shock*. 1982. Vol. 9, pp. 543-553.
- 17.- John H. Siegel. *Manifestaciones cardiorrespiratorias de la insufi- ciencia metabólica presente en la sepsis y en el síndrome de insufi- ciencia múltiple de órganos. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*. 1983. Vol. 2, pp. 375-394.
- 18.- Craig A. Nachbauer, MD, J. Howard James, BS, Laura L. Edwards, BA, - Maty Jo Ghory, MD, Josef E. Fischer, MD. *Infusion of Branched Chain- Enriched Amino Acid Solutions in Sepsis. The American Journal of Sur- gery*. 1984. Vol. 147, pp. 743-752.

- 19.- L.G. Thijs, G.J.J. Teule and W. Bronsveld. Problems in the treatment of Septic Shock. Resuscitation, 1984, Vol. 11, pp. 147-155.
- 20.- W.B. Runciman, M.B., B. Ch., and G.D. Phillips, M.B., B.S. Septicemic Shock, Seminars in Respiratory Medicine, 1982, Vol. 3, No. 4, pp. -- 225-233.
- 21.- William Stahl, MD, Arvinder Singh, MD, Martin Marcus, MS. Responses of opsonic substances to major trauma and sepsis. Critical Care Medicine, 1985, Vol. 13, No. 10, pp. 779-783.
- 22.- Gary J. Ordog, MD, Jonathan Wasserberger, MD., Coagulation abnormalities in Traumatic Shock. Annals of Emergency Medicine, 1985, Vol. -- 14, No. 7, pp. 650-655.
- 23.- Stephen M. Ayres, MD. New Horizons Conference on sepsis and septic - shock. Critical Care Medicine. 1985, Vol. 13, No. 10, pp. 864-866.