



11259
1
2ij

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**División de Estudios de Postgrado e Investigación
Facultad de Medicina**

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

*Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple
Revisión y Análisis*

Trabajo de Investigación que presenta:

Dra. Maritza García García

Para obtener el diploma en la especialidad:

Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico



1999

México, D.F. a 29 de octubre de 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

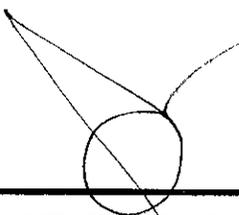


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

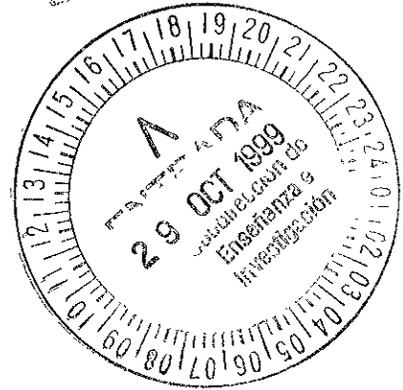
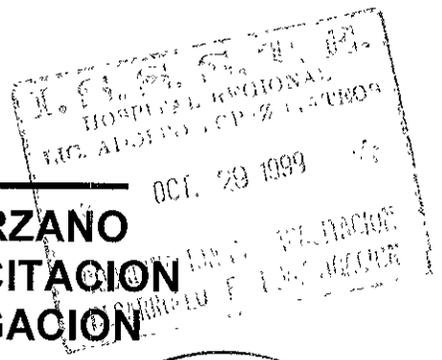
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

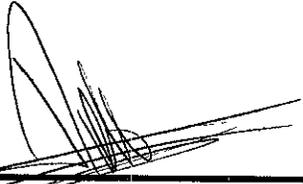
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

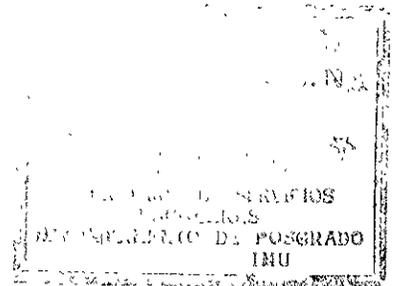


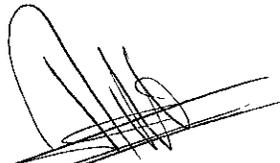
DR OSCAR TREJO SOLORZANO
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION



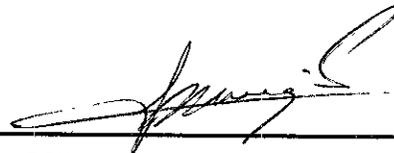


DR JORGE F. ROBLES ALARCON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

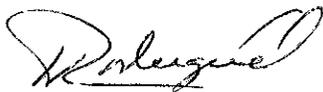




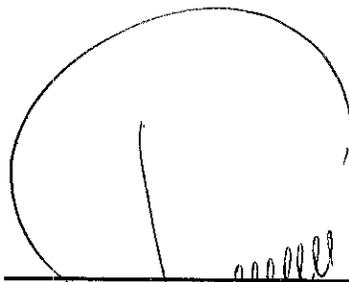
DR. JORGE F ROBLES ALARCON
ASESOR DE TESIS



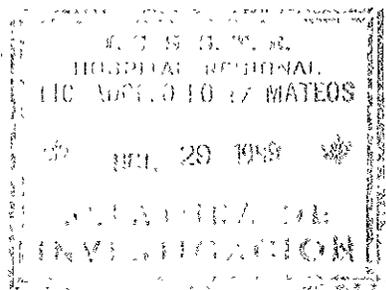
DR. SERGIO BARRAGAN PADILLA
VOCAL DE INVESTIGACION



M en C. HILDA RODRIGUEZ ORTÍZ
JEFE DE INVESTIGACION



DR JULIO CESAR DIAZ BECERRA
JEFE DE ENSEÑANZA



RESUMEN DE TESIS.

TEMA: Síndrome de Disfunción orgánica múltiple.

Este trabajo es el resultado de una revisión bibliográfica recopilada de las dos últimas décadas así como trabajos de investigación y experiencia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital "Lic. Adolfo López Mateos". Se mencionan los antecedentes a partir de 1930 en donde observaron la evolución tórpida en pacientes que presentaban lesiones pero que fallecían por falla orgánica múltiple. Este síndrome inicia con una severa agresión fisiológica como trauma múltiple, compromiso renal secundario a isquemia, quemaduras; la respuesta a la agresión en el humano depende de una activación por parte de los factores predisponentes que pueden contribuir al desarrollo de la infección como la presencia de gérmenes traslocados, reservas funcionales disminuidas, factores genéticos, mecanismo de la lesión inicial, grado de hipoxia y presencia de inflamación maligna generalizada. El término falla orgánica múltiple o secuencial descrito por varios autores mencionados fueron introducidos para describir un síndrome o entidad clínica que se caracterizara por el desarrollo de alteraciones orgánicas.

La mortalidad varía entre el 32 al 94%. La etiología del SDOM como ya se mencionó son los traumatismos, pancreatitis, cirugías abdominales complicadas, quemaduras y sepsis, se describe el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como primera manifestación de la sepsis, posteriormente los agentes causales más comunes de la sepsis así como la edad de los pacientes a la que se asocian, y dentro de la fisiopatología se revisan algunos puntos como calcio como regulador de la respuesta inflamatoria y sepsis, traslocación bacteriana y daño pulmonar. Cabe mencionar a los factores predisponentes como la reserva orgánica, la composición corporal y proteínas así como el grado de nutrición y la respuesta inmunológica. En la revisión también mencionamos como se manifiestan los diferentes órganos en falla.

Consideramos que la prevención es la mejor solución posible en el SDOM según la bibliografía revisada y que una vez establecido el único tratamiento es el soporte de los órganos que fracasan. En la

prevención del SDOM influye sobre todo la celeridad con que se identifica la agresión y las primeras medidas que se toman, para evitar la cascada secundaria. Se revisan cuales son los antibióticos de elección para la sepsis y con mejores resultados. Al final del trabajo realizamos una revisión del aspecto biético dirigido hacia el niño ya que nuestra aréa es pediatría, con síndrome de disfunción orgánica múltiple.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	4
2.- ANTECEDENTES.....	5
3.- DEFINICION.....	6
4.- EPIDEMIOLOGIA.....	10
5.- ETIOLOGIA.....	18
6.- FISIOPATOLOGIA: SRIS.....	21
-Calcio como regulador de la respuesta inflamatoria sepsis.....	21
-Translocación bacteriana y daño pulmonar,.....	22
-Infeción y respuesta inflamatoria.....	26
7.- FACTORES PREDISPONENTES.....	33
-Reserva orgánica en SDOM.....	33
-Composición corporal y proteínas en SDOM.....	37
-Fibronectina.....	38
-Albúmina.....	40
-Transferrina.....	41
-Prealbúmina.....	41
-Proteína fijadora del retinol.....	41
-Proteínas de fase aguda.....	41
8.- NUTRICION Y SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.....	42
9.- RESPUESTA ESTRÉS EN EL SDOM.....	44
Respuesta metabólica.....	44
Respuesta hemodinámica.....	46
Respuesta en el gasto energético.....	50
10.-RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL ESTRÉS EN EL SDOM	53
11.- LOS MEDIADORES Y LA RESPUESTA INMUNE.....	60.
-Interleucinas.....	60
Kalikreína.....	66

-Factor de necrosis tumoral.....	66
Endotoxinas.....	66
-Componentes bioactivos de las bacterias gram(+)	68
-Factor estimulador de colonias (CFS)	68.
-Interferones.....	69
- Eicosanoides.....	70
-Activación de los leucocitos PMN.....	72
-Papel de las moléculas de adhesión en el SDOM.....	73.
12.- RESPUESTA INMUNOLOGICA EN EL SDOM.....	77
13.-INICIACION DE LAS ALTERACIONES FISIOPATOLOGICAS, INMUNOLOGICAS Y DE LA COAGULACION EN EL PROCESO SEPTICO EN EL SDOM.....	81
14.- BASES MOLECULARES Y GENETICAS EN EL SRIS Y DESARROLLO DE SDOM.....	97
- Predisposición genética en el SRIS.....	106
- Correlación clínica y genética en el SDOM.....	90
- Inicio de la respuesta celular.....	91
-Factornuclear Kappa Beta (NF-KB).....	92.
- FNT alfa una señal de muerte celular, apoptosis.....	93
- Respuesta inmunológica y apoptosis.....	93
- Interacción del FNT alfa y sus señales en el camino de la transducción.....	94
- Hipoxia-isquemia y muerte celular (necrosis y apoptosis).....	95
- Expresión génica en el SDOM, ontogenia y filogenia.....	95
15.- RADICALES LIBRES.....	97

16.- OXIDO NITRICO.....	106
17.- ALTERACIONES DE LA OXIGENACION EN SDOM.....	109
-Relación entre VO ₂ y DO ₂ en patología.....	117
-Uso de DO ₂ supranormal en SDOM.....	117
18.- CLASIFICACION Y PREDICTORES DE MUERTE EN PACIENTES CON SDOM.....	121
19.- DESCRIPCION DE DISFUNCION EN ORGANOS Y SISTEMAS ESPECIFICOS.....	127
-Disfunción respiratoria.....	127
-Disfunción renal.....	127
-Disfunción cardiovascular.....	127
-Alteraciones en el mecanismo de la coagulación.....	128
-Disfunción gastrointestinal y hepática.....	133
-Disfunción neurológica.....	134
20.- TRATAMIENTO DE SDOM.....	137
-Antibioticoterapia y otros fármacos.....	138
-Volumen y fármacos vasoactivos.....	143
-Optimización de la oxigenación tisular.....	146
21.- PRONOSTICO.....	147
22.- ASPECTOS BIOETICOS EN EL NIÑO CON SDOM.....	148
23.-BIBLIOGRAFIA.....	154

SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE EN PEDIATRIA

INTRODUCCION

Este libro es el resultado de una amplia revisión de la bibliografía relacionada a la falla organica múltiple así como de la experiencia acumulada a lo largo de los 13 años de trabajo en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de nuestro hospital , así mismo muchos de los capítulos y el tema en general han sido presentados en conferencias, mesas redondas y trabajos libres en diferentes foros de diversos hospitales de la capital del país y de gran parte de los estados de la Republica Mexicana, hemos desarrollado cursos completos relativos a este tema y hasta hoy no hemos podido ni creo que podamos agotar el tema.

Al ser una de las patologías que mas alta mortalidad causan en las terapias intensivas y aquella en la que toda la fisiopatología de todos o casi todos los órganos esta involucrada nos merece una profunda atención e investigación y no creo posible que en este reporte abarquemos la totalidad del analisis , que por otro lado en su mayoría ha sido descrita en adultos y aunque sabemos que los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la muerte de un individuo son iguales en todas las edades , el hecho de que el niño se encuentre en constante desarrollo le determina una cualidad especial de estos mecanismos que debe ser analizada en este contexto ya que influyen en ello aspectos tales como: la genética, la nutrición, la prematurez, el crecimiento, el metabolismo, etc., situaciones en las que los adultos han llegado a límite o inclusive están en decadencia como serían los ancianos. Se trata pues de enfocar este reporte a todos estos aspectos y tratar de conocer el comportamiento de los niños con este síndrome. Hemos tratado de llegar a una clasificación ideal después de una amplia revisión y aplicarla a los aspectos clínicos y fisiopatológicos de la forma más adecuada. Para fines del analisis hubo necesidad de separar todos los eventos fisiopatológicos, bioquímicos, inmunológicos, nutricionales e inclusive terapéuticos para su mejor entendimiento, sin embargo no debemos dejar de considerar al síndrome como un todo y reconocer que si bien dichos eventos se desarrollan en forma alterna en los diferentes órganos en un momento dado la patología se vuelve sistémica y es cuando más vidas cobra, pues nos hemos dado cuenta que lo que más influye en la mortalidad es que un alto número de órganos fallen pero la determinante es que éstos lo hagan en forma simultánea, así pues debe considerarse el evento como un todo y es aquí donde más se cumple el verdadero quehacer y profundo conocimiento del intensivista pediatra, pues no sólo debe conocer el funcionamiento de cada órgano y su falla aguda sin encontrar la relación que guarda cada uno de ellos y sólo de éste modo se podrá prevenir que cada vez más órganos sigan fallando buscando e interpretando siempre todas las "ventanas fisiológicas" a nuestro alcance y los datos clínicos a veces tan sutiles que pasan inadvertidos, es pues en el conocimiento de la fisiopatología de éste todo en donde se apoya la posible recuperación o no de un paciente con

falla orgánica múltiple; más aún al ser una causa de mortalidad elevada está rodeada de aspectos legales, sociales, económicos y decisiones éticas que también deben tomarse en cuenta como parte del síndrome y aunque no es el tema a tratar deben ser considerados y entender como premisa que: " el cuidado de los órganos de una persona no debe anteponerse al cuidado de la persona misma".

Es importante también reconocer que al entender los límites fisiológicos y terapéuticos nuestra actitud de intervención estará siempre bien razonada, basada siempre en el conocimiento mismo de la ciencia médica y el pensamiento reflexivo del médico pues es bien conocido que hace algunos años un gran porcentaje de los pacientes fallecían con menos órganos dañados y que hoy en día esto se ha modificado, e indiscutiblemente esto se debe a ese conocimiento cada vez más profundo de los fenómenos fisiopatológicos y la terapéutica y esto es lo que última instancia determina el avance de la medicina.

Es pues necesario entender que éste conocimiento es dinámico y que como ya se mencionó no se pretende analizar en su totalidad pero se impone hacer un alto en la evolución de ésta patología y reportarlo como base de trabajos posteriores esperando que con ello podamos comprender parte de todo éste cúmulo de conocimientos integrados en la falla orgánica múltiple.

Debo agradecer al Dr. Enrique Cruz Guzmán médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica de éste hospital, por su apoyo en la colaboración de algunas de las gráficas aquí presentadas, y a todo el grupo de adscritos y residentes del servicio de Terapia Intensiva Pediátrica por su apoyo en el manejo de los pacientes y su colaboración con muchos de los artículos y tesis aquí presentadas que son la parte práctica de nuestra experiencia en ésta patología del síndrome de falla orgánica múltiple.

ANTECEDENTES:

Durante la primera guerra mundial se observó que los soldados gravemente lesionados presentaban hipotensión severa y muerte secundaria a falla cardiovascular.

Se han realizado desde 1930 una gran cantidad de estudios, inicialmente en adultos; en función de un grupo de variables con la finalidad de caracterizar el fenómeno, cuya morbi-mortalidad es elevada. Dado que el choque hipovolémico rápidamente progresaba, surge la necesidad de instalar bancos de sangre para restituir el volumen, y es durante la II segunda guerra mundial y el conflicto de Corea del Norte donde la reposición de volumen se hace con plasma y sangre total poniendo punto final a la falla cardiovascular como causa de muerte. En los años cincuenta surge el concepto de tercer espacio y la necesidad de corregir la presión sanguínea con técnicas de reemplazo, también se reconoce la pérdida de sodio, la perfusión tisular; se cuantifica el gasto urinario dando como resultado una disminución en la falla renal, gracias también al dominio de las técnicas de diálisis y las bases para la hemodiálisis. El síndrome de disfunción de órganos múltiples (SDOM) es uno de los problemas clínicos más importantes con que nos enfrentamos en la unidad de terapia intensiva quirúrgica y traumatológica. Además de los

falla orgánica múltiple; más aún al ser una causa de mortalidad elevada está rodeada de aspectos legales, sociales, económicos y decisiones éticas que también deben tomarse en cuenta como parte del síndrome y aunque no es el tema a tratar deben ser considerados y entender como premisa que: " el cuidado de los órganos de una persona no debe anteponerse al cuidado de la persona misma".

Es importante también reconocer que al entender los límites fisiológicos y terapéuticos nuestra actitud de intervención estará siempre bien razonada, basada siempre en el conocimiento mismo de la ciencia médica y el pensamiento reflexivo del médico pues es bien conocido que hace algunos años un gran porcentaje de los pacientes fallecían con menos órganos dañados y que hoy en día esto se ha modificado, e indiscutiblemente esto se debe a ese conocimiento cada vez más profundo de los fenómenos fisiopatológicos y la terapéutica y esto es lo que última instancia determina el avance de la medicina.

Es pues necesario entender que éste conocimiento es dinámico y que como ya se mencionó no se pretende analizar en su totalidad pero se impone hacer un alto en la evolución de ésta patología y reportarlo como base de trabajos posteriores esperando que con ello podamos comprender parte de todo éste cúmulo de conocimientos integrados en la falla orgánica múltiple

Debo agradecer al Dr. Enrique Cruz Guzmán médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica de éste hospital, por su apoyo en la colaboración de algunas de las gráficas aquí presentadas, y a todo el grupo de adscritos y residentes del servicio de Terapia Intensiva Pediátrica por su apoyo en el manejo de los pacientes y su colaboración con muchos de los artículos y tesis aquí presentadas que son la parte práctica de nuestra experiencia en ésta patología del síndrome de falla orgánica múltiple.

ANTECEDENTES:

Durante la primera guerra mundial se observó que los soldados gravemente lesionados presentaban hipotensión severa y muerte secundaria a falla cardiovascular.

Se han realizado desde 1930 una gran cantidad de estudios, inicialmente en adultos; en función de un grupo de variables con la finalidad de caracterizar el fenómeno, cuya morbi-mortalidad es elevada. Dado que el choque hipovolémico rápidamente progresaba, surge la necesidad de instalar bancos de sangre para restituir el volumen, y es durante la II segunda guerra mundial y el conflicto de Corea del Norte donde la reposición de volumen se hace con plasma y sangre total poniendo punto final a la falla cardiovascular como causa de muerte. En los años cincuenta surge el concepto de tercer espacio y la necesidad de corregir la presión sanguínea con técnicas de reemplazo, también se reconoce la pérdida de sodio, la perfusión tisular; se cuantifica el gasto urinario dando como resultado una disminución en la falla renal, gracias también al dominio de las técnicas de diálisis y las bases para la hemodiálisis. El síndrome de disfunción de órganos múltiples (SDOM) es uno de los problemas clínicos más importantes con que nos enfrentamos en la unidad de terapia intensiva quirúrgica y traumatológica. Además de los

hallazgos previos a los años 60, a partir de esta época se describe como una insuficiencia secuencial pulmonar, hepática y renal después de los traumatismos, casi siempre fatal.(1ª).

Durante la guerra de Vietnam la falla pulmonar es el siguiente eslabón de la cadena secuencial de la disfunción orgánica múltiple. La falla pulmonar trae como consecuencia una deficiente perfusión tisular y oxigenación, que de no revertirse produce choque y agrava el padecimiento de base.

A ésta falla pulmonar se le conoce como "Pulmón de choque", o Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) o "Pulmón de Danan", conociéndose posteriormente en Pediatría como Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto en el Niño (SIRPAN) y en este momento surge la necesidad de dar al paciente con falla pulmonar soporte clínico y tecnológico y se inician las bases para los dispositivos de ventilación que hoy día se encuentran notablemente avanzados. Los traumatismos constituyen una causa relevante de SDOM, así como hipovolemia, choque séptico, inflamación grave y reanimación prolongada inadecuada. Se denomina disfunción orgánica en lugar de insuficiencia porque destaca la naturaleza progresiva y dinámica del proceso patológico. (1ª).

En 1980 se determina un importante avance tecnológico y médico con la finalidad de proveer soporte y monitoreo a la falla de órganos y sistemas. Como catéteres de Swan Ganz, técnica de termodilución y computadoras de gasto cardiaco y recientemente monitoreo hemodinámico mediante técnicas de impedancia. Así también el uso de gasómetros a la cabecera del paciente y determinación de oximetría de pulso y capnometría de exhalación por otro lado se establecen los principios y manejos en el uso de la Nutrición Parenteral (NPT) y enteral que proporcionan un extraordinario soporte metabólico y nutricional en los pacientes (1) (2).

DEFINICION:

En general se esta de acuerdo que el síndrome se inicia con una severa agresión fisiológica, como un trauma múltiple, compromiso renal secundario a cirugía aórtica de urgencia y/o septicemia con shock séptico severo, el paciente generalmente es reanimado de esta primera agresión y entonces entra en un periodo latente de estabilidad, durante este intervalo el paciente parece estar evolucionando bien, puede recuperarse o presentar disfunciones primarias que llevaran al paciente a la muerte, recuperarse o ingresar en una etapa hipermetabólica llamada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica éste puede progresar a deterioro secundario o tardío(1ª)(3). La respuesta a la agresión en el humano depende de una activación por parte de los factores predisponentes, que pueden contribuir al desarrollo de la infección como la presencia de gérmenes trascolados, reservas funcionales disminuidas, factores genéticos, mecanismo de la lesión inicial, grado de hipoxia y la presencia de inflamación maligna generalizada,(4) (tabla I) a esta entidad se le conoce como falla de sistemas secuencial o como síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

hallazgos previos a los años 60, a partir de esta época se describe como una insuficiencia secuencial pulmonar, hepática y renal después de los traumatismos, casi siempre fatal.(1ª).

Durante la guerra de Vietnam la falla pulmonar es el siguiente eslabón de la cadena secuencial de la disfunción orgánica múltiple. La falla pulmonar trae como consecuencia una deficiente perfusión tisular y oxigenación, que de no revertirse produce choque y agrava el padecimiento de base.

A ésta falla pulmonar se le conoce como "Pulmón de choque", o Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) o "Pulmón de Danan", conociéndose posteriormente en Pediatría como Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto en el Niño (SIRPAN) y en este momento surge la necesidad de dar al paciente con falla pulmonar soporte clínico y tecnológico y se inician las bases para los dispositivos de ventilación que hoy día se encuentran notablemente avanzados. Los traumatismos constituyen una causa relevante de SDOM, así como hipovolemia, choque séptico, inflamación grave y reanimación prolongada inadecuada. Se denomina disfunción orgánica en lugar de insuficiencia porque destaca la naturaleza progresiva y dinámica del proceso patológico. (1ª).

En 1980 se determina un importante avance tecnológico y médico con la finalidad de proveer soporte y monitoreo a la falla de órganos y sistemas. Como catéteres de Swan Ganz, técnica de termodilución y computadoras de gasto cardíaco y recientemente monitoreo hemodinámico mediante técnicas de impedancia. Así también el uso de gasómetros a la cabecera del paciente y determinación de oximetría de pulso y capnometría de exhalación por otro lado se establecen los principios y manejos en el uso de la Nutrición Parenteral (NPT) y enteral que proporcionan un extraordinario soporte metabólico y nutricional en los pacientes (1) (2).

DEFINICION:

En general se esta de acuerdo que el síndrome se inicia con una severa agresión fisiológica, como un trauma múltiple, compromiso renal secundario a cirugía aórtica de urgencia y/o septicemia con shock séptico severo, el paciente generalmente es reanimado de esta primera agresión y entonces entra en un periodo latente de estabilidad, durante este intervalo el paciente parece estar evolucionando bien, puede recuperarse o presentar disfunciones primarias que llevaran al paciente a la muerte, recuperarse o ingresar en una etapa hipermetabólica llamada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica éste puede progresar a deterioro secundario o tardío(1ª)(3). La respuesta a la agresión en el humano depende de una activación por parte de los factores predisponentes, que pueden contribuir al desarrollo de la infección como la presencia de gérmenes trascolados, reservas funcionales disminuidas, factores genéticos, mecanismo de la lesión inicial, grado de hipoxia y la presencia de inflamación maligna generalizada,(4) (tabla I) a esta entidad se le conoce como falla de sistemas secuencial o como síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

FACTORES INVOLUCRADOS

*LESION INICIAL	*INFLAMACION INTRAVASCULAR MALIGNA
*RE SERVA ORGANICA	*FACTORES GENETICOS
*GERMEN TRANSLOCADO	*GRADO DE HIPOXIA ISQUEMICA

TABLA I Factores predisponentes que pueden contribuir al desarrollo de la infección

La falla orgánica múltiple primaria es el resultado directo de un daño bien definido, mientras que FOM (falla orgánica múltiple) secundaria no es en respuesta directa al daño sino como consecuencia de una respuesta del huésped. (3^a). Tynell lo describe por primera vez en 1973 mencionando la ruptura de un aneurisma aórtico como evento final de la falla orgánica múltiple. Baue populariza la frase de falla orgánica múltiple y describe la pérdida de las funciones de cada órgano en pacientes críticamente enfermos en el año de 1975, Border lo reconoce por primera vez en 1976 y Eisseman en 1977 y ya en 1980 es descrito por varios autores.(1)(5)(6)(7)

El término falla orgánica múltiple o secuencial descrito por Baue(42), Falla Orgánica Múltiple, (FOM)descrito por Eisseman (43) y Falla Orgánica Múltiple Sistémica por Fry (44) fueron introducidos para describir un síndrome o entidad clínica que se caracterizara por el desarrollo de alteraciones orgánicas, muchas de ellas hasta ese momento, inexplicables, en los pacientes críticamente enfermos. El fenómeno que estos términos describen es el incremento y la prevalencia de las lesiones orgánicas, no solamente como resultado de la evolución tecnológica, (instrumentos y medicamentos) sino, también como resultado de la aplicación de estos. Convencionalmente la terminología se considera inadecuada para caracterizar este síndrome y así, la descripción clínica de la falla orgánica emerge de una moda retrospectiva y arbitraria y los criterios para definir las anomalías de la función específica de un órgano han tenido también diferencias en un estudio y otro, pero en la mayoría se tiene el concepto de una falla orgánica como tal, es decir un evento que esta presente o no, más que una disfunción o un daño fisiológico continuo, aunque el criterio utilizado en la descripción epidemiológica determina la posibilidad de cambios dinámicos en la función de los órganos y esto es lo que clínicamente caracteriza a este síndrome.(38)

En agosto de 1991, en el centro de congresos de Chicago el colegio Americano de Neumólogos y la Sociedad de Medicina Crítica tuvieron como meta modificar el concepto estructural de sepsis

por el de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y el de Síndrome de falla orgánica múltiple por el de Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple. (SDOM)(22)

En México esta entidad fue descrita en Pediatría por primera vez en el año de 1985 identificando en 12 pacientes pediátricos un cuadro sugestivo de SDOM esclareciendo el número de órganos dañados en cada paciente, obteniendo un promedio, así como el órgano mayormente afectado, también el promedio de días de afección de cada órgano, así como el de días de estancia, la secuencia de afectación orgánica general y el porcentaje de mortalidad, comparando con otras series estudiadas de adultos encontrando un comportamiento similar con significancia estadística (tabla II Y III), esto dió lugar a realizar otros estudios posteriores ya con el SDOMN) (Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple definido en niños. (fig. 1 y 2) (8)(9).

SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE

	Gpo. Testigo		Gpo. Estudiado			
Organos	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	X ²	TO
Corazón	38	84.5	11	91.6	<0.05	
Pulmón	37	82.5	5	41.6	<0.05	
Renal	35	77.5	1	9.3	<0.05	
Gastro intestinal	31	69.0	9	75	<0.05	
Coagulación	26	58	12	100	<0.05	
Nutrición	31	69.0	12	100	<0.05	
X del No de órganos afectados	X4.5		X3.5			P=<0.05

TABLA II Burzotta A, Hirman C, Polk J. Multiple system organ failure. Clin North Am 1983;2:311-312. Grupo estudiado comparado con el testigo de pacientes adultos, número de órganos afectados.

La FOM puede ser definida en un 30% en pacientes con trauma, en 30% con sepsis, 24% en pacientes con pancreatitis y 40% en pacientes *con* quemaduras (3^a).

Es bien claro que no se conoce una secuencia típica que evidencie el SDOM en algún paciente y esto dependerá de las reservas de cada órgano o sistema que indudablemente están alteradas por el acelerado metabolismo generado por el trauma, cirugía o sepsis, así también por la edad, presencia de malignidad, transfusiones sanguíneas, malnutrición y ciertos medicamentos que influyen en inmunosupresión, lo que produce un estado perpetuo de liberación de mediadores inflamatorios y hormonas de estrés que llevan a requerimientos de alta energía, y que establece finalmente un hipercatabolismo y el rápido establecimiento de la desnutrición lo que determinará el consumo de la llamada "reserva orgánica" de ello dependerá la evolución y pronóstico del paciente.(10)(10^a).

NUMERO DE ORGANOS AFECTADOS Y DIA DE PRESENTACION
POST-SEPSIS O AGRESION

No.de pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	año	X Días
Pulmón	9 X				3 X					9.5X	2 X	1.5 X	5	5.6
Riñón						5 X							1	5
Hígado								1 X		10X	3 X		3	4.5
Estómago	12 X		17X				2 X		25 X	3 X	4 X	7 X	6	11
Coagulación	7 X	2 X	17 X	2.5 X	4 X	5.5X	1 X	10 X	24 X	6 X	2.5 X	6 X	12	7.2
Corazón	22 X	2 X	18 X	3 X	5 X		4 X	30 X	26 X	14 X	8 X	4 X	11	12.4
S.N.C.	15 X	1 X		20 X			3 X						4	5.2
Edo. Nutrición alterado	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	12	
No. Organos afectados	5	3	3	3	3	2	4	3	3	5	5	4	3.5	
Días totales X	13	2	17.3	2.5	4	5.2	13.6	2.5	8.5	3.9	5.3			12.4

TABLA III Se muestra en forma general el porcentaje de órganos afectados se presentan los días de afección del órgano y los diferentes sistemas y órganos dañados, así como los días totales de estancia (12.5)

EPIDEMIOLOGIA:

La mortalidad varía del 32 al 94 % en las poblaciones de riesgo, muchos son jóvenes (9) y otros autores refieren una mortalidad del 58% (11) en una serie de 77 pacientes con SDOM, en la tabla IV se muestra la mortalidad en relación al número de órganos que fallan en algunas series estudiadas en adultos y comparada con la nuestra y algunas series realizadas en México por el Dr. García.(12)(13)(14).

FALLA ORGANICA MULTIPLE

MORTALIDAD SEGÚN DAÑO A ORGANOS

AUTOR	CRUMP (21)	GUILLES P(10)	KNAUS (15)	FAIST (8)	FRY (13)	GARCIA (80)	ROBLES (60)
sin falla orgánica	1.3%						
1 órgano	13%		21%	30%	30%		17%
2 órganos	34%	50%	52%	57%	60%	27.16%	30%
3 órganos	75%	71%	79%	14%	89%	75.19%	82%
>=4 órganos	93%		100%	77%	100%	90.2%	100%

Critical Care Med, 1992 Archivo Hosp Lic. Adolfo

López Mateos.

TABLA IV Porcentajes de la mortalidad dependiendo de la cantidad de órganos afectados en diferentes grupos estudiados.

En nuestra serie el número promedio de órganos afectados fue de 3 y la mortalidad alcanzó 82%, desde luego que estos datos se modificaron en los años posteriores en que gracias a la tecnología y la experiencia que fuimos adquiriendo en la Unidad la mortalidad se abatió en forma importante con datos que más adelante presentaremos.(8)

Wilkinson y Pollak estudiaron 726 pacientes pediátricos en cinco unidades de terapia intensiva; de estos pacientes solo 177 (24%) presentaron SDOM y murieron 83 (11% de los 726), se encontró que si dos órganos estaban afectados la mortalidad correspondía al 26%, si eran 3- 62%; cuatro o más órganos afectados el 88%. El 46% se asoció a sepsis y tuvieron mayor mortalidad que los que sólo presentaban SDOM, también la etiología es importante,

incluso el factor más importante que la sepsis misma, concluye el autor (15) esto lo abordaremos al hablar sobre etiología (16)García González (17) estudio 80 pacientes de edades comprendidas entre un mes y 15 años con diagnóstico de SDOM formando un primer grupo de 58 pacientes y un segundo grupo de 22 pacientes que fallecieron, en este artículo se menciona que hay una puntuación de acuerdo al número de intervenciones terapéuticas que se realizaron (IIT). El 70% de los pacientes del grupo I tenían dos órganos afectados;62% tres 62% órganos afectados, cuatro órganos afectados 53.4%, cinco órganos afectados 26.5% y siete órganos 3.4% Los órganos afectados siguieron este orden: respiratorio, hematológico, cardiovascular, metabólico, renal, neurológico, gastrointestinal y hepático. El grupo II reporta que el daño a dos órganos se encontró en el 27.1% de los pacientes, tres órganos 75.1%, cuatro órganos en 90.2% de los pacientes y los órganos afectados siguieron el siguiente orden: respiratorio, hematológico cardiovascular, metabólico, renal, neurológico, gastrointestinal y hepático. Todos estos pacientes presentaron también un mayor puntaje de intervención terapéutica (IIT) lo que empeoró el pronóstico.

Robles A.J. y Pérez A.S.;(18) presentan una serie de 14 pacientes en 1988 con edades de 0 a 14 años a quienes se les practica la determinación del índice de estabilidad fisiológica, que es un sistema de análisis que ha servido como guía de costos y pronóstico para este tipo de pacientes.(ver delante), además del IIT, y cuantificando el número de órganos dañados, dividiéndolo también en dos grupos y correlacionándolo con el estado nutricional y el estado séptico. La mortalidad fue del 50% y se encontró un IIT mayor para los muertos que para los vivos así como el Índice de Estabilidad Fisiológica, estos índices se convierten de esta manera en un factor útil para determinar el pronóstico de los pacientes. El número de órganos dañados era anteriormente el único factor pronóstico, sin embargo en este trabajo donde se encuentra que el promedio de órganos dañados es de 5 con una sobrevida del 50%, muestra que esto es variable, ya que nosotros mismos referimos años atrás una mortalidad de 82% con 3 órganos dañados.(8) Esto se explica en gran medida por el avance tecnológico y el conocimiento de la patología que se ha venido desarrollando en las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico en los últimos años.

La nutrición previa es un factor que también se tomó en cuenta en este grupo de pacientes, y por último se menciona que todos los pacientes presentaron estado séptico

SECUENCIA DE AFECTACION ORGANICA (SERIE ESTUDIADA)

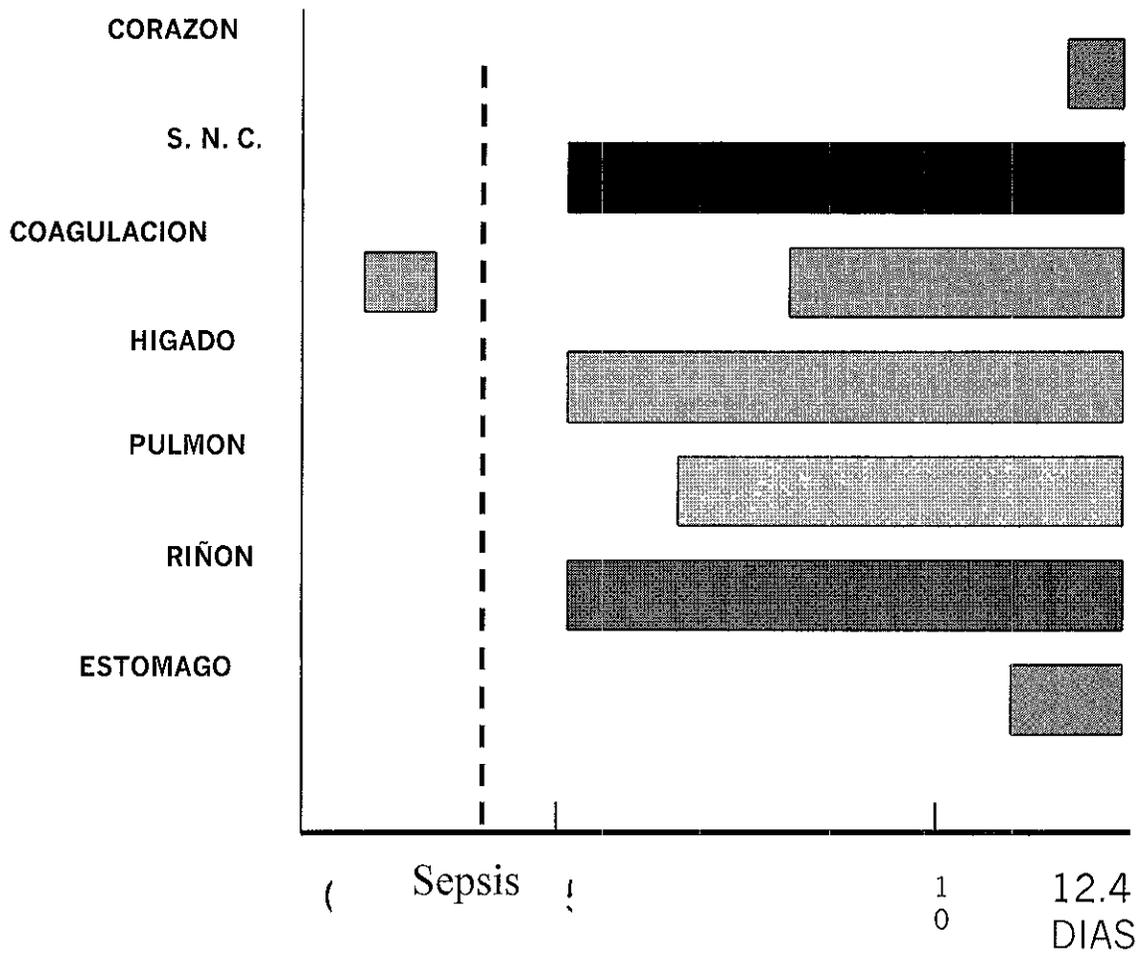


FIGURA 1. Secuencia de afectación orgánica y establecimiento de la sepsis en el grupo pediátrico. Estudiado el comportamiento es similar al grupo control.

SECUENCIA COMUN DE LA APARICION DE INSUFICIENCIA DE ORGANOS

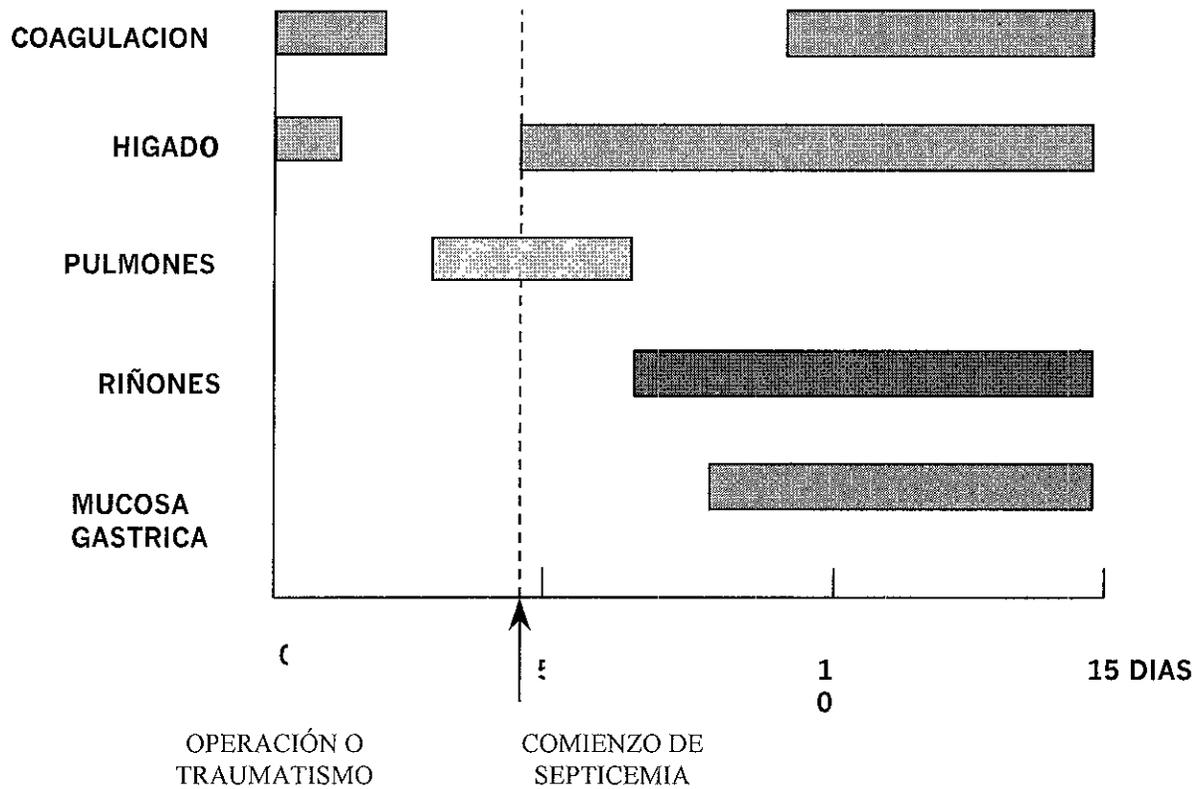


FIGURA 2 Secuencia de la afectación orgánica y establecimiento de la sepsis en el grupo de adultos estudiado.

Pérez A.S. y Robles A.J (19) más tarde (1989) estudian 30 pacientes en edades comprendidas entre 30 días y 14 años, con el objeto de encontrar la asociación entre SDOM, mortalidad y sepsis así como la de dejar bien definidos los índices pronósticos de IIT e Índice de Estabilidad Fisiológica, (IEF) este grupo también fue dividido en dos con el objeto de obtener mortalidad, así como número de órganos dañados y la secuencia de presentación de fallas encontrando que la mortalidad fue de 73.4% con 4.6 fallas en promedio y de 2.8 fallas en promedio para el grupo de sobrevivientes. (Tabla V)

TABLA V

SDOM	MORTALIDAD
30 PACIENTES	EDAD: 30 días a 14 años
GRUPO I	GRUPO II
73.4%	SOBREVIVIERON
4-6 FALLAS	2.8 FALLAS

Tabla V. Porcentaje de mortalidad al número de fallas en los grupos estudiados.

SEPSIS, FALLA ORGANICA MULTIPLE Y MORTALIDAD.

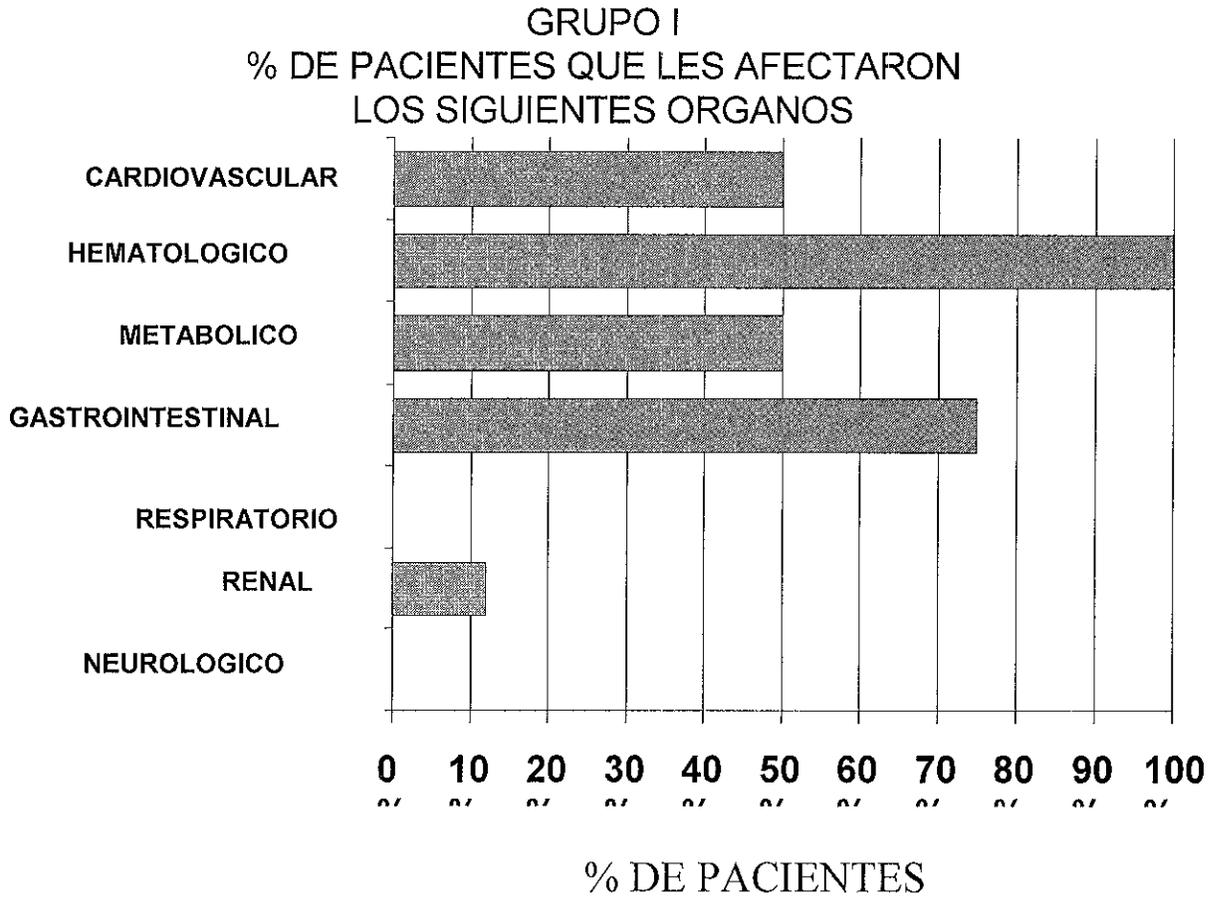


FIGURA 3 Orden de presentación de las fallas orgánicas. GRUPO 1

En cuanto al orden de presentación de las fallas orgánicas; para el primer grupo de pacientes la secuencia de los órganos afectados mayormente fueron: hematológico, gastrointestinal, metabólico, cardiovascular, renal, respiratorio y neurológico, todos ellos vivieron. El órgano afectado en primer lugar en este grupo fue el gastrointestinal. En el segundo grupo de los pacientes que fallecieron la secuencia de falla orgánica fue: cardiovascular, hematológico, metabólico, gastrointestinal, respiratorio, renal y neurológico (fig.4) y el primer órgano que falló en este grupo, también fue el gastrointestinal, seguido de otros órganos, todos estos pacientes presentaron sepsis documentada clínicamente y con este apoyo se puede determinar como parte de la etiología que el intestino es, al menos, en este grupo de pacientes estudiados el ~motor~ del SDOM.

% DE PACIENTES QUE SE LES AFECTARON LOS SIGUIENTES ORGANOS:

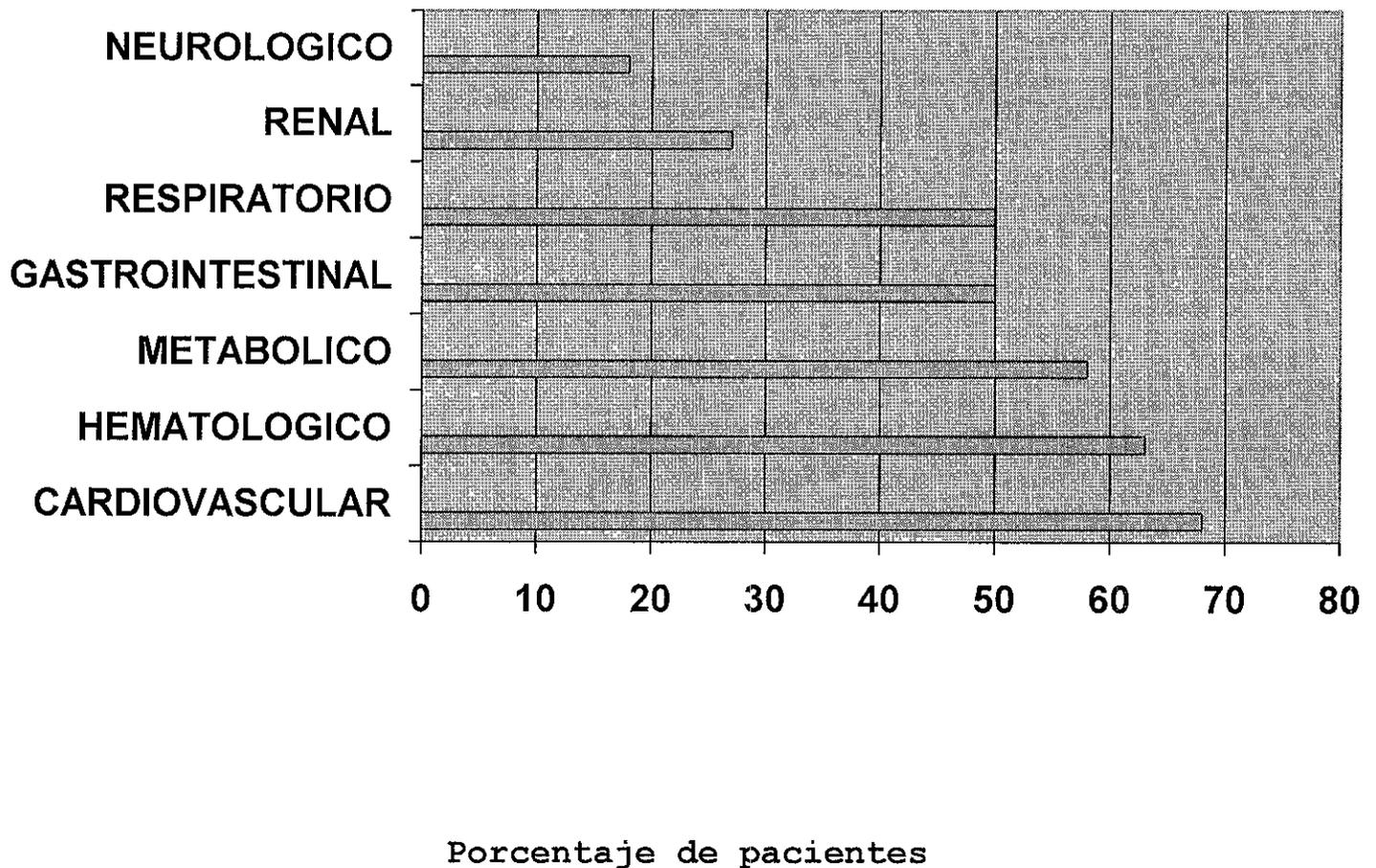


FIGURA 4. Orden de presentación de fallas orgánicas. Grupo II.

Con estos trabajos se logra establecer una mortalidad determinada para el SDOM así como índices pronósticos; nosotros continuamos utilizando el IIT y el IEF para determinar el pronóstico aproximado de nuestros pacientes (21) pero existen otros criterios modificados para determinar el estado de SDOM en los pacientes pediátricos críticamente enfermos pudiendo establecer desde el inicio de la evaluación qué pacientes sobrevivirán (menos de 20 puntos y menos de 3 órganos con falla, ver capítulo de índices pronósticos y cuales morirán. (más de 20 puntos y más de 3 órganos dañados) (20). La transición de SRIS a SDOM secundario es un evento pronóstico significativo. La mortalidad pasa del 40% al 60% hasta 80 al 100%. El SDOM surge en presencia de una lesión definida que se asocia a compromiso circulatorio seguido de reanimación. La respuesta ulterior depende de la gravedad del daño, la reserva orgánica del paciente, el tiempo que demora la institución del tratamiento efectivo, la suficiencia del enfoque terapéutico y la cantidad y magnitud de las agresiones y complicaciones subsiguientes. La falta de control de la fuente es una causa común de avance a SDOM. La persistencia del déficit de perfusión, el foco infeccioso, el consumo de oxígeno dependiente del flujo, la inflamación y el tejido necrótico transforman el SRIS estable en SDOM irreversible. (1ª).

En general el SDOM se ha reconocido como causa de mortalidad tardía y genera entre el 40 y el 80%, hasta 100% de las muertes en las unidades de cuidado intensivo pediátrico y es bien sabida la participación que el soporte avanzado de vida tiene en la generación de éste síndrome y cada vez más se conocen diferentes causas a nivel celular que lo generan, siendo estas de origen renal, ventilatorio, hemodinámico y especialmente metabólico e inmunológico, así como el daño celular representado por la hipoxia, llevando esto a una respuesta inflamatoria maligna generalizada, todo ello encaminado a contener el proceso mismo de la enfermedad que en un momento dado se revierte hacia el paciente.(21)

Se ha descrito que el SDOM generalmente puede seguir un curso predecible, empezando con problemas pulmonares, hepáticos, intestinales, y renales en ese orden. Las fallas hematológica y miocárdica usualmente son manifestaciones tardías y el establecimiento del daño al sistema nervioso central puede presentarse en etapas tempranas o tardías. Fisiológicamente estos pacientes son hipermetabólicos y tienen circulación hiperdinámica con gasto cardíaco alto y resistencias periféricas bajas.

Estos hallazgos clínicos ilustran un principio biológico importante de que aunque la respuesta clínica al SDOM es similar en todos los pacientes, la secuencia exacta de la falla orgánica puede estar influenciada por procesos agudos de enfermedad o la reserva orgánica fisiológica. Además el patrón temporal de la falla orgánica puede ser definido clínicamente. Por ejemplo la infección intra-abdominal es más severa cuando una sepsis clínica precede al establecimiento de la falla pulmonar que cuando la sepsis se desarrolla posterior a la falla pulmonar. En cuanto a la secuencia se ha encontrado que un paciente presenta la falla pulmonar 3 días después del daño seguida de falla hepática e intestinal culminando con falla renal 10 días después de producido el insulto.(21ª).

El criterio para definir la disfunción orgánica varía de serie a serie estudiada, así como diferentes criterios usados para definirla y el saber cuales órganos deben ser usados para evaluar el pronóstico, añade confusión a este campo aún no dilucidado. Sin embargo en casi todas las series incluyendo la nuestra (18)(19)(21)(23) el pronóstico se relaciona más al número de órganos que han fallado que a cualquier otra variable. Fry (13) refiere en su reporte original que según el número de órganos que van fallando de uno a cuatro la mortalidad se incrementa del 30 al 100% respectivamente y a esto se agrega el periodo de tiempo en el que el paciente está en falla orgánica, para correlacionarlo con la mortalidad.

Creemos que con los trabajos desarrollados en nuestra Unidad de Terapia Intensiva aun no tenemos argumentos suficientes para predecir el pronóstico individual de cada paciente, y mucho menos para juzgar en base a esto si el tratamiento requerido debe o no ser establecido

por considerarlo inútil en un momento dado y por supuesto que en otras unidades dentro y fuera del país, tampoco existe esa capacidad hasta el momento.(20)(24)(25)(26) Por lo tanto hasta que seamos capaces de predecir que pacientes van a desarrollar SDOM con la primera falla orgánica o bien que pasará con aquellos que lo han presentado, será difícil no solo identificar si el tratamiento es útil o no, sino evaluar la eficacia potencial de nuevas opciones profilácticas o terapéuticas (27)

ETIOLOGIA:

Varios estudios demostraron que la sepsis fue el agente causal más frecuente del SDOM. Sin embargo otros autores observaron que los pacientes traumatizados y postoperados también desarrollaron SDOM sin evidencia de infección; en 1987 se realizan estudios experimentales en animales sanos a los que se les indujo choque hipovolémico y estos tuvieron mayor susceptibilidad a desarrollar infección, como los producidos por estafilococo sp, pseudomonas sp y cándida, sin embargo actualmente se sabe que cualquier germen que produzca septicemia puede llevar a una falla orgánica múltiple complicada por la sepsis. Las manifestaciones clínicas de las infecciones invasoras son pirexia, leucocitosis, hipermetabolismo, circulación hiperdinámica y alteración del sensorio y que están mediadas por las células del huésped que se liberan después de la interacción celular con los microorganismos o sus toxinas. Si bien la infección es un estimulante poderoso de la respuesta inflamatoria, ésta es independiente del agente microbiano, es idéntica en las infecciones por grampositivos o negativos, virus o inoculación experimental de los presuntos moduladores (1ª), la sepsis por gram negativos debido a las endotoxinas, el componente lipopolisacárido de la membrana, asociados a sepsis abdominal por peritonitis, abscesos y perforación intestinal (21ª). El hecho es que posterior a un evento agresor y/o una infección se desencadenan una serie de respuestas metabólicas, inmunológicas, hemodinámicas que culminan con la falla orgánica o disfunción y se establece la insuficiencia múltiple de órganos.

por considerarlo inútil en un momento dado y por supuesto que en otras unidades dentro y fuera del país, tampoco existe esa capacidad hasta el momento.(20)(24)(25)(26) Por lo tanto hasta que seamos capaces de predecir que pacientes van a desarrollar SDOM con la primera falla orgánica o bien que pasará con aquellos que lo han presentado, será difícil no solo identificar si el tratamiento es útil o no, sino evaluar la eficacia potencial de nuevas opciones profilácticas o terapéuticas.(27)

ETIOLOGIA:

Varios estudios demostraron que la sepsis fue el agente causal más frecuente del SDOM. Sin embargo otros autores observaron que los pacientes traumatizados y postoperados también desarrollaron SDOM sin evidencia de infección; en 1987 se realizan estudios experimentales en animales sanos a los que se les indujo choque hipovolémico y estos tuvieron mayor susceptibilidad a desarrollar infección, como los producidos por estafilococo sp, pseudomonas sp y cándida, sin embargo actualmente se sabe que cualquier germen que produzca septicemia puede llevar a una falla orgánica múltiple complicada por la sepsis. Las manifestaciones clínicas de las infecciones invasoras son pirexia, leucocitosis, hipermetabolismo, circulación hiperdinámica y alteración del sensorio y que están mediadas por las células del huésped que se liberan después de la interacción celular con los microorganismos o sus toxinas. Si bien la infección es un estimulante poderoso de la respuesta inflamatoria, ésta es independiente del agente microbiano, es idéntica en las infecciones por grampositivos o negativos, virus o inoculación experimental de los presuntos moduladores (1^a), la sepsis por gram negativos debido a las endotoxinas, el componente lipopolisacárido de la membrana, asociados a sepsis abdominal por peritonitis, abscesos y perforación intestinal (21^a). El hecho es que posterior a un evento agresor y/o una infección se desencadenan una serie de respuestas metabólicas, inmunológicas, hemodinámicas que culminan con la falla orgánica o disfunción y se establece la insuficiencia múltiple de órganos.

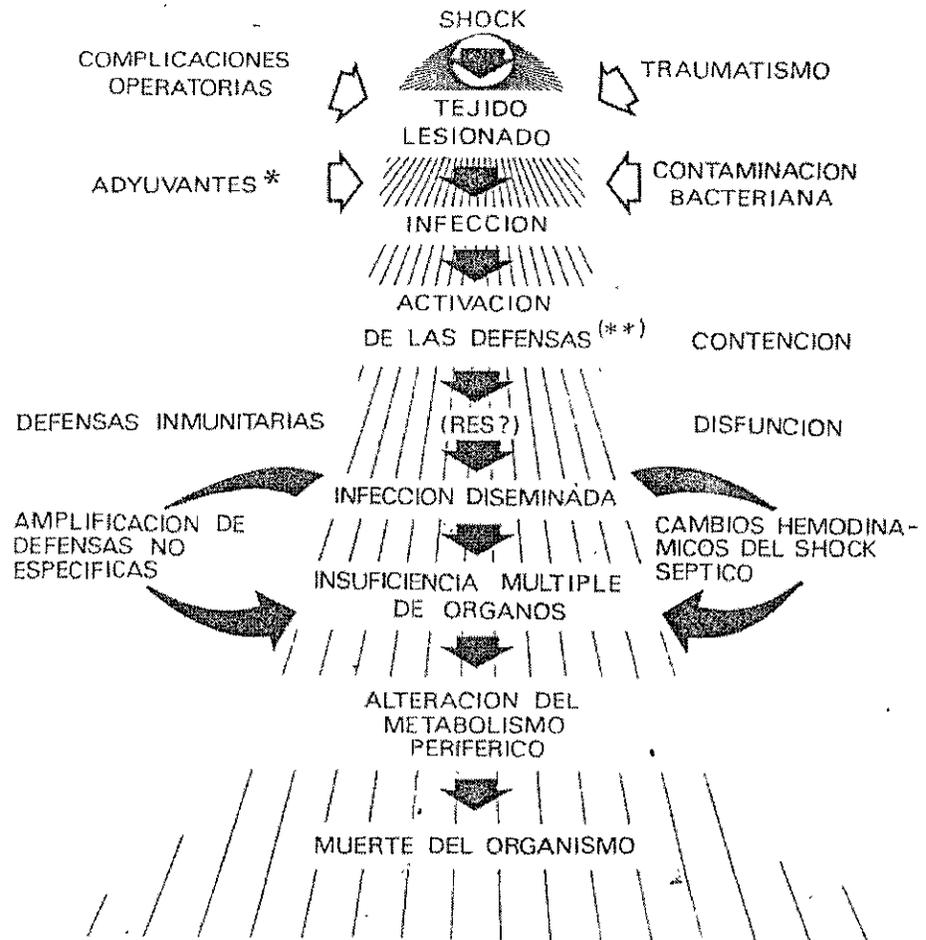


FIGURA 5 . Esquema de la secuencia de acontecimientos que determinan insuficiencia múltiple de órganos. Algunas sustancias, tales como los cuerpos extraños, actúan como coadyuvantes(*). Autacoides, bradiquinina, complemento, prostaglandinas(**) etc.

reticuloendotelial. En la etapa II pequeñas cantidades de citocinas se liberan a la circulación y aumentan la respuesta local. Los macrófagos y las plaquetas así como el factor de crecimiento se estimulan. La fase de respuesta aguda es altamente controlada por disminución simultánea de mediadores proinflamatorios y liberación de antagonistas endógenos. Esto continúa hasta que la herida se resuelve. Si ésta no se resuelve pasa a la etapa III en donde se desarrolla SIRS (3a) (21^a). La biología celular de la respuesta inflamatoria sistémica es la siguiente: los lipopolisacáridos (LPS) pueden interactuar con la proteína ligada a lipopolisacárido (LBP) y a la proteína bactericida de permeabilidad (BPI).

los macrófagos y las células endoteliales que da por resultado la disfunción orgánica este péndulo es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, es síndrome de respuesta antiinflamatorio compensatorio y el síndrome de respuesta antagonista mixto, si hay un desequilibrio puede progresar a la disfunción ya mencionada o resolverse. (22^a). La secuencia como se desarrolla el SRIS es la siguiente: en la etapa I en respuesta al daño hay producción local de citocinas que promueven la reparación de la herida y reclutan células del sistema LBP interactúa con el receptor CD14 de LPS induciendo expresión de citocinas. El daño tisular dispara una triada de sistemas efectores: macrófagos, citocinas y células endoteliales. Las principales citocinas son factor de necrosis tumoral, interleucina alfa I, IL-6. Los polimorfonucleares (PMN), macrófagos y células endoteliales son los efectores celulares de esta respuesta. Cuando se activan los factores liberados de leucocitos se activan comenzando la expresión de varias moléculas de adhesión y receptores en su superficie y síntesis, tales como ICE, enzima convertidora de interlucina; TNF alfa R, receptor TNF alfa; IL-1 R, IL-1 receptor, IL-1RA IL- receptor antagonista; PAF, factor activador de plaquetas; TM, trombomodulina, TF, factor tisular; tPA, plasminógeno activador tisular; PAI-1, plasminógeno activador inhibidor I; VCAM, molécula de adhesión vascular celular; ICAM molécula de adhesión intercelular I; PECAM, molécula de adhesión de endotelio celular plaquetaria; COX, ciclo-oxygenasa; XO, xantina oxidasa; iNOS, óxido nítrico sintetasa inducible, SMC célula de músculo liso. (3^a). Durante el proceso inflamatorio hay cuatro eventos vasodilatación, incremento de permeabilidad microvascular, activación y adhesión celular y coagulación. La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad microvascular en el sitio del daño aumenta localmente la disponibilidad de oxígeno y nutrientes, produciendo calor, inflamación y edema. Los cambios hemodinámicos locales son los cuatro clásicos, rubor, tumor, calor y dolor. La respuesta fisiológica al estrés y daño da como resultado una serie de cambios cardiovasculares incrementado frecuencia cardíaca, contractilidad y gasto cardíaco así como cambios neuroendócrinos incrementando la liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina (como se mencionara con detalle posteriormente). Hay un incremento en la necesidad de líquidos debido al tercer espacio formado. El mayor cambio metabólico que ocurre como respuesta a la inflamación es el incremento inicial de consumo de oxígeno. Junto con el incremento de la respuesta metabólica, se mantiene la liberación de oxígeno y se activa el metabolismo anaeróbico si falla el aporte de oxígeno, además una disminución de las resistencias vasculares sistémicas. A menos que un segundo insulto ocurra el pico de esos efectos sistémicos fisiológicos ocurre dentro de los 3 a 5 días después del estímulo inicial y disminuye de 7 a 10 días. Las citocinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria y las moléculas principales involucradas son el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas IL-1, IL-6, interferones y factor estimulantes de colonias. Los polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y las células endoteliales son efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación de leucocitos lleva a un incremento de la agregación leucocitaria y la infiltración de tejido dentro de la microcirculación donde esos leucocitos aumentan las demandas de oxígeno así como su consumo, llevando a producción de citocinas y otros mediadores inflamatorios. Las células endoteliales expuestas a estas alteraciones humorales y a los factores derivados de leucocitos se activan y comienzan la expresión de varias moléculas de adhesión y receptores sobre su superficie con síntesis y secreción de varias citocinas y mediadores inflamatorios secundarios como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador plaquetario, radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas (catepsina y elastasa) Muchos de estos mediadores inflamatorios secundarios también son producidos por leucocitos. La presencia de células endoteliales y la presencia importante de citocinas resulta en la activación de la cascada de la coagulación la cual termina en trombosis local minimizando la pérdida sanguínea y disminuyendo los tejidos dañados, con la finalidad de aislar las áreas inflamadas.

FISIOPATOLOGIA:SRIS

Hay tres etapas en el desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica, en la ETAPA I en respuesta al daño hay una producción local de citocinas las que en primer lugar intentan promover una respuesta inflamatoria, con la finalidad de reparar la herida y reclutar células del sistema reticuloendotelial. ETAPA II: pequeñas cantidades de citocinas son liberadas dentro de la circulación para aumentar la respuesta local. Los macrófagos y las plaquetas son reclutadas y la producción del factor de crecimiento es estimulado. En la fase aguda la respuesta es iniciada y controlada por mediadores proinflamatorios y liberación de antagonistas endógenos, estos mediadores mantienen la respuesta inflamatoria inicial y moderan la producción de las citocinas y los efectos de las citocinas ya liberadas, si la homeostásis no se resuelve pasa a la etapa III en donde hay una reacción masiva sistémica, los efectores destructivos de las citocinas predominan sobre los protectores, el flujo de los mediadores inflamatorios dispara numerosas cascadas humorales y esto resulta en la activación sostenida del sistema reticular endotelial con pérdida de la integridad microcirculatoria y con daño a varios órganos distantes, aparecen mecanismos de disregulación vasoconstrictivos y vasodilatadores que lleva a una profunda vasodilatación exacerbando la transudación de fluido y la maldistribución del flujo sanguíneo a los tejidos, los pacientes desarrollan choque profundo. En la etapa 4 corresponde a los pacientes que sobreviven a la etapa 3, posterior al choque. Se observan mecanismos compensatorios antiinflamatorios que usualmente llevan a la inflamación a control, en algunos pacientes la reacción compensatoria puede ser excesiva tanto como la respuesta proinflamatoria y la respuesta inmune puede incrementar, así también la pueden presentar pacientes que nunca experimentaron una respuesta proinflamatoria importante pero que liberaron un número importante de mediadores antiinflamatorios. Esta respuesta inmune es descrita como Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria. Este síndrome explica la susceptibilidad a la infección en pacientes con quemaduras severas, hemorragia o daño traumático. El síndrome de respuesta antagonista mixto incluye componentes tanto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria En la etapa 5 encontramos que se trata de una etapa final en donde se presenta una disonancia inmunológica.

Calcio como regulador de la respuesta inflamatoria y sepsis.

Durante el estado de choque existe una disminución del consumo de oxígeno que se ha atribuido a un efecto directo sobre la respiración mitocondrial, disminución del flujo de sangre a los tejidos y a la alteración de la distribución de flujo condicionado por acúmulos leucocitarios y plaquetarios en vasos de calibre pequeño. (11^a) Se menciona que la hipoxia celular presenta una serie de alteraciones como que las células requieren para su funcionamiento normal oxígeno, glucosa, precursores de purinas para formación de ATP y mantener gradientes iónicos de Na, K, Ca, el volumen celular y las diferentes reacciones enzimáticas. El calcio funciona como un segundo mensajero intracelular crítico y regula muchos procesos celulares como contractura muscular, conversión de proteínas, glucógeno, secreción hormonal, tono vascular del músculo liso, éste último se encuentra anormal durante la sepsis y la endotoxemia, también se ha relacionado al calcio con la producción de distintas citocinas tales como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1 beta que se revisarán más adelante. (11^b) Se ha encontrado evidencia de que el calcio se encuentra elevado durante la sepsis y la endotoxemia en células

tales como linfocitos, monocitos, macrófagos las cuales tiene la función de regular la respuesta inflamatoria y línea de defensa. (11c). Considerando que los sistemas de transporte del calcio están en la membrana plasmática, mitocondrias, retículo sarcoplasmático, vesículas de Golgi y lisosomas, revisaremos brevemente los mecanismos de transporte. existen tres sistemas para intercambio de calcio en las membranas, una ATPasa específica, un canal de calcio y un intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Las ATPasa se consideran de alta afinidad y cuando se requiere de transporte de calcio este sistema de alta afinidad extrae calcio de la célula; los canales de calcio se encuentran en tejidos excitables así como en estructuras nerviosas y existe alta sensibilidad de los canales de calcio a los neurotransmisores adrenérgicos y el cAMP aumenta la apertura del canal. El intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ es activo en membranas plasmáticas excitables y en tejido endócrino y células epiteliales, en donde el incremento del sodio intracelular o el descenso del sodio extracelular provocan paso de calcio al interior de la célula. (11^a). Se han realizado estudios en diferentes células como macrófagos, plaquetas, músculo liso, microglia, neutrófilos y linfocitos y el calcio está elevado y en otras células por ejemplo miocitos ventriculares, macrófagos alveolares y células endoteliales así como hepatocitos en donde el calcio se encuentra sin cambios o aún disminuido. (11b). Los factores que influyen en el aumento del calcio durante la sepsis pueden ser diversos por ejemplo se ha encontrado que los bloqueadores de los canales de calcio corrigen su incremento cuando este proviene del espacio extracelular en grandes cantidades y cuando ocasionalmente hay defectos en algunas células en la apertura de los canales, o alguna anomalía en la liberación de éste a partir de las organelas plasmáticas lo que explica porque en algunas células se encuentra normal o bajo, así también que la depleción del almacenamiento de las organelas intracelulares del calcio puede activar el flujo de éste dentro de la membrana plasmática, (apertura de los canales de calcio) y se manifiesta por niveles de calcio ionizado disminuido durante la sepsis, por lo que en estas situaciones las drogas antagonistas del calcio pueden ser útiles.(11b)(12^a)(12b). Otra de las funciones del calcio durante la sepsis es que modula la actividad de varias células inmunes por ejemplo en los neutrófilos donde dispara la generación de superóxidos (ver delante R1), la secreción enzimática y locomoción (12b) así como alteraciones en la permeabilidad de las células epiteliales debido a las elevadas concentraciones de calcio intracelular disminuyendo las uniones interepiteliales que mantienen el calcio extracelular. El aumento del calcio citosólico puede causar toxicidad celular, muerte celular por la activación de proteasas, fosfolipasas, endonucleasas, y la sobrecarga de calcio es el último estadio de la muerte celular tóxica.(12c). Dentro de los mecanismos de daño reportado del calcio: esta la activación de endonucleasas que produce daño nuclear, activación de fosfolipasas disrupción de plasma y membranas de organelas; activación de proteasas disrupción de citoesqueleto; activación del óxido nítrico e incremento del óxido nítrico; así mismo produce modulación de la producción de citocinas, regulación de TNF alfa y IL-1 alfa, así como apoptosis que puede ocurrir en linfocitos(11b). Con lo anterior se deduce que los efectos del calcio se pueden disminuir al disminuir el calcio citosólico y mitocondrial, varios estudios han reportado que los antagonistas del calcio pueden mejorar la sobrevivencia en modelos animales con endotoxemia y sepsis como con el verapamil, nifedipina, nivadipina, nitredipina más un tratamiento antibiótico.

translocacion bacteriana y daño pulmonar

Siegel caracteriza la respuesta séptica secundaria como una respuesta externa dada por la multiplicación exagerada de la flora normal que coloniza el tubo gastrointestinal y el incremento en la producción de toxinas así como la pérdida de las funciones del tracto gastrointestinal, todo ello originado por las infecciones nosocomiales. Y es a partir de esto de donde surge la hipótesis de la traslocación bacteriana como factor disparador de la respuesta séptica.(28)(29)(30)(31). En cuanto a la falla de la barrera intestinal en los pacientes críticos se ha descrito que los

componentes de esta barrera juegan un papel extremadamente importante, este sistema de defensa incluye la flora microbiológica normal, las secreciones entéricas, peristálsis, células inmunes asociadas al intestino así como el epitelio intestinal. El tejido linfoide asociado al intestino consiste en tres poblaciones distintas como las placas de Peyers, inmunocitos dentro de la lamina propia y los linfocitos intraepiteliales; la exposición a patógenos dispara directamente la actividad citolítica así como la liberación de citoquinas que estimulan la respuesta antigénica específica inmune (II-5), así como el factor de crecimiento epitelial, las células T expresan antígeno CD4 y actúan como facilitadores de las defensas epiteliales y la inflamación. Parte de la integridad del epitelio intestinal esta dado por complejos de unión célula a célula que dan una permeabilidad selectiva paracelular y mantienen la adhesión paracelular, excluyendo movimientos pasivos de compuestos no hidrofílicos, como los lipopolisacáridos (LPS), o sustancias proinflamatorias como la formil-metionil-leucil-fenilalanina y polisacáridos-peptidoglicanos que se pierden cuando hay alteraciones de la permeabilidad, permitiendo movimiento transmucosa de patógenos bacterianos u hongos los sistemas linfáticos o vasculares denominándose traslocación bacteriana. Doig, Sutherland y cols. encontraron en un estudio de 47 pacientes consecutivos que ingresaron por más de 72 hrs a la UCI, determinando aumento en la permeabilidad intestinal en 28 pacientes que desarrollaron SDOM, (286^a). Se ha encontrado evidencia de disfunción de la pared intestinal en pacientes críticamente enfermos que desarrollan FOM, esto debido a hipoxia de la mucosa, producción de metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres), acidosis de la mucosa, y la liberación de óxido nítrico, contribuyendo en la morbilidad y aparición de FOM en pacientes críticamente enfermos, aunque hay estudios que dejan duda de que sea el intestino el órgano en donde se origina la FOM, lo que continúa en investigación (31^a).

Existe una considerable controversia respecto a la verdadera incidencia y a la importancia real de la infección nosocomial en la unidad de cuidado intensivo y el papel que desempeñan en el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple y de la muerte posterior Johanson formula que la infección pulmonar nosocomial es la causa primordial de el SDOM las cuales son latentes en pacientes con ventilación mecánica. Recientemente se ha encontrado relación con daño pulmonar secundario a ventilación mecánica que lleva a FOM, debido al daño pulmonar inducido por la ventilación que consiste en edema pulmonar severo con alteraciones de la permeabilidad, en donde se manejan volúmenes corrientes elevados independientemente de la presión media da la vía aérea, apoyándose en varios estudios como kolobow, los que reportaron deterioro de las funciones vitales en ovejas en ventilación mecánica que presentaron sobredistensión pulmonar, la FOM se da por la distribución de las citoquinas producidas en forma local, así como Tremblas y cols que demostraron que los volúmenes corrientes elevados y Peep de 0, producen con mayor frecuencia citoquinas inflamatorias en pulmón, y con el incremento del Peep se observa menor frecuencia de FOM (32)(32b). Stoutenbeek considera también al intestino como principal causa a través del siguiente mecanismo: 1) infección pulmonar debida a microaspiración desde la orofaringe y el estómago y de colonización del intestino por cepas resistentes y 2) producción anómala de endotoxinas con aumento secundario en el flujo sistemático debido a movilización digestiva (33) es importante también considerar el estado previo en que se hallan los pacientes ya que juega un papel determinante .(34)

En condiciones de disminución de perfusión el tracto gastrointestinal es la primera área del organismo para desarrollar isquemia y la última en recuperarse.

La hipótesis de que el SDOM pueda deberse a la movilización de bacterias vivas o de endotoxinas, ha sido formulada por varios autores (35)(36) sin embargo aún cuando muchos estudios han demostrado niveles elevados de endotoxina en sangre de pacientes sépticos, no se ha demostrado el origen intestinal de esta endotoxemia en el hombre. Sin embargo se reconoce cada vez más al intestino como el órgano cuya falla determina en forma significativa el establecimiento de SDOM desde el punto de vista de su función inmunológica y como barrera intestinal y ambas funciones afectadas por la flora intestinal y el concepto común indica un movimiento de la bacteria hacia la luz intestinal o a través de la pared determinándose la llamada

traslocación bacteriana. Este proceso como tal se encuentra bien documentado (40) y también existe la hipótesis de que esta traslocación de bacterias y sus productos modulen directamente la función del parénquima hepático o que indirectamente alteren la función modulando la acción del macrófago así como la células de Kupffer. (40)(41) (Fig. 6).

FALLA ORGANICA MULTIPLE TRASLOCACION BACTERIANA SEPSIS ENDOGENA

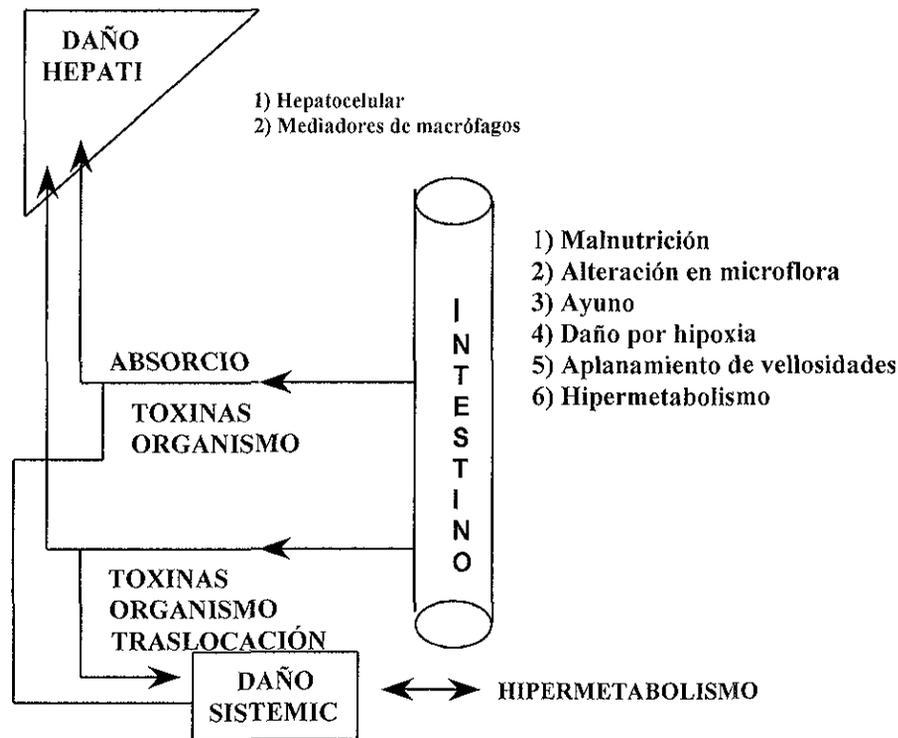


FIGURA 6. Enumerados los factores que pueden llevar a traslocación bacteriana donde como consecuencia hay producción de toxina alterando el parénquima hepático. Franc B Cerra 1989, Crit Care Med

De la misma manera no se ha demostrado que la descontaminación del tubo digestivo reduzca la movilización de endotoxina desde el intestino, ni tampoco la aparición de SDOM. (32) En conclusión en la actualidad sigue siendo difícil identificar con precisión el vínculo entre la infección nosocomial y el fracaso multiorgánico en los pacientes de unidades de cuidados inten-

sivos. Este hecho se debe a que la infección nosocomial, principalmente la neumonía puede ser una causa o una consecuencia del SDOM (32) aunque en realidad al estar presente la endotoxina se origina un proceso clínico bien identificado como respuesta a alteraciones a nivel celular y microvascular así como trastornos de la oxigenación, nutricionales e inmunológicos los cuales iremos describiendo en este capítulo pero que en forma general podemos considerar que son la base para la disfunción secuencial de órganos y sistemas. (fig 7).

FALLA ORGANICA MULTIPLE ESPECTRO CLINICO DEL CHOQUE SEPTICO

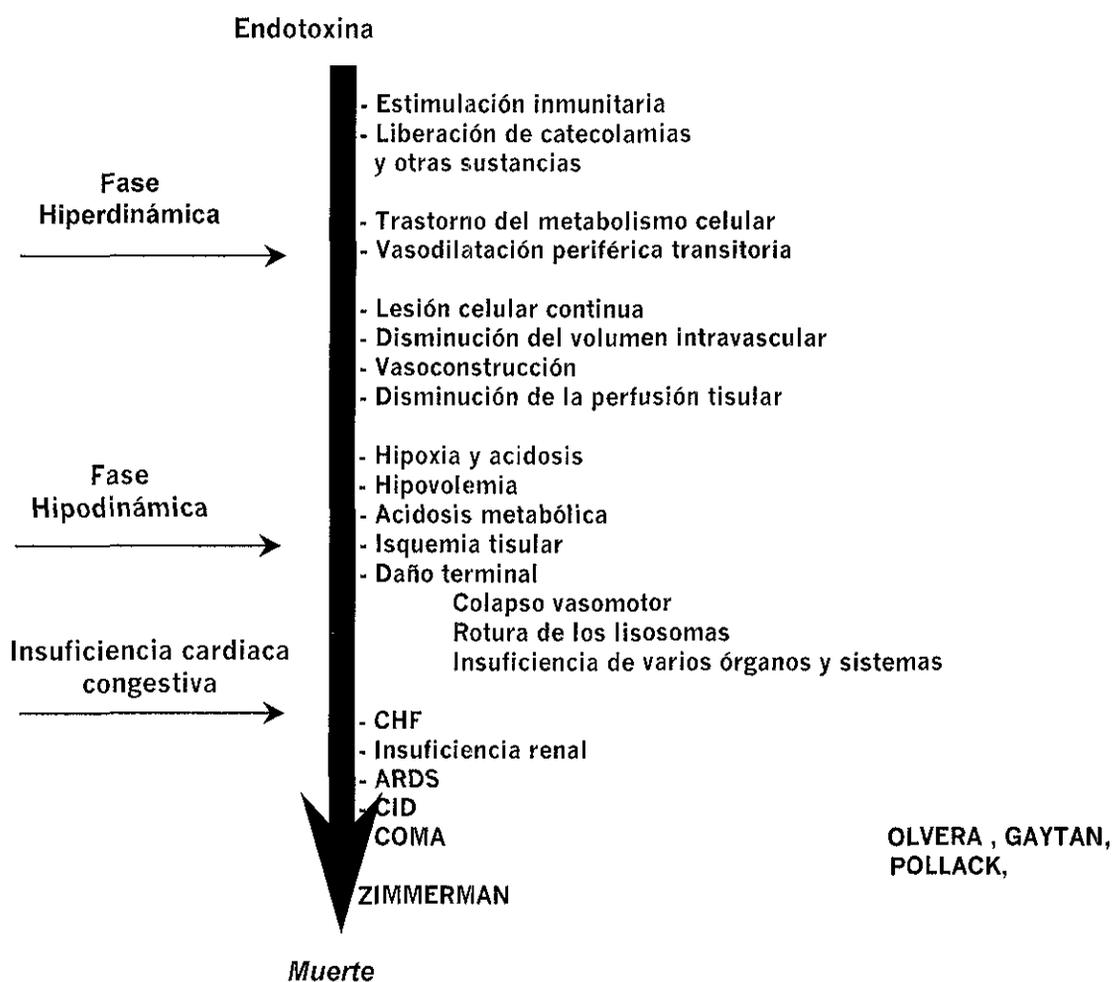


FIGURA 7. ESQUEMA QUE MUESTRA DIFERENTES ETAPAS PARA LA DISFUNCIÓN SECUENCIAL DE ÓRGANOS Y SISTEMAS.

infección y respuesta inflamatoria

Una vez que la bacteria ha alcanzado el torrente sanguíneo se activan mecanismos del huésped para contener dicha infección, el organismo actúa a través del sistema monocito-macrófago después de la opsonización del anticuerpo y el complemento y así la bacteremia resulta un

proceso de vida corta. Esto dependerá de la edad del paciente, la virulencia del germen el número de bacterias en la sangre, el estado nutricional e inmunológico del huésped y el tiempo y la naturaleza de la intervención terapéutica, en este proceso se establece el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y puede progresar independientemente de la infección original (37) y en muchos pacientes es difícil documentar una causa bacteriana. (38).

Desde el punto de vista de definición consideramos que la respuesta sistémica proveniente de la infección se denomina Sepsis pero también es aparente que una respuesta similar o aun idéntica se desarrolla en ausencia de infección, por lo tanto para este estado reconocemos la frase de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que describe un proceso inflamatorio independientemente de su causa. (fig. 8)

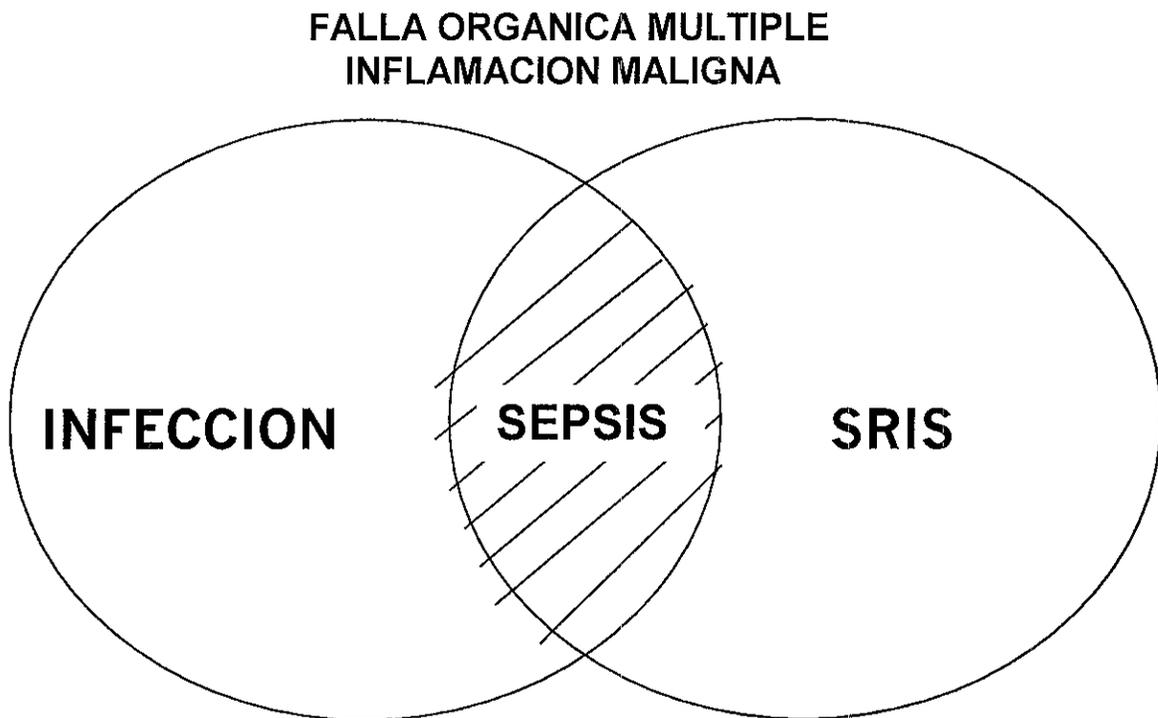


FIGURA 8. Puede haber una respuesta sistémica proveniente de la infección pero en ausencia de esta se da una respuesta idéntica conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ambos estados se manifiestan en forma idéntica.

Frank B. Cerra. Critical Care Clinics, Vol 9, num. 2, abril 1993.

Esta respuesta inflamatoria obedece a variadas y diferentes causas e incluye, pero no está limitada a una o más de las siguientes situaciones clínicas: pancreatitis, isquemia, politraumatismo, lesión tisular amplia, shock hemorrágico, lesión orgánica por mediación inmunológica, administración exógena de algunos mediadores del proceso inflamatorio como factor de necrosis tumoral o algunas citoquinas etc. La complicación final de SRIS es la disfunción orgánica múltiple que incluye condiciones clínicas bien establecidas como SIRPA (síndrome de insuficiencia progresiva en el adulto) choque, insuficiencia renal y otras que iremos analizando.

El SRIS engloba varios estados infecciosos desde la sepsis, el síndrome séptico, el shock

séptico temprano hasta el shock séptico refractario.(38)(39) Y parece ser que la fisiopatología y la patogénesis del SRIS es similar en todas las entidades clínicas que lo generan.(39)

Los conceptos siguientes deberán ser tomadas en cuenta para describir los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la respuesta del huésped para el desarrollo del SDOM.(39)

En relación a la infección hay múltiples componentes de la estructura microbiana que pueden iniciar la respuesta inflamatoria así como patógenos potenciales que producen sepsis después de generar el SRIS. Entre los gérmenes más comunes que causan neumonía, y meningitis están el *Streptococcus pneumoniae* y esto también sucede a pacientes esplenectomizados secundario a una infección focal (39^a). El estafilococo aureus es el más frecuente en tejidos blandos causando endocarditis que se puede complicar con una destrucción de las válvulas con falla cardíaca congestiva. Otra infección que puede asociarse a sepsis es el síndrome de choque tóxico por estafilococo caracterizado por fiebre, hipotensión, eritrodermia (39b) Otro germen del grupo gram (+) es el estreptococo piógeno asociado a infecciones de tejidos blandos como la fascitis necrotizante que se pueden dar en varicela, heridas penetrantes, quemaduras y que puede evolucionar inmediatamente a sepsis y falla orgánica múltiple (39^a). La *Neisseria meningitidis* es un diplococo gram negativo que produce bacteremia y meningitis presentándose meningococcemia o meningitis separadas o ambas al mismo tiempo. De las manifestaciones clínicas más importantes se encontraron: fiebre, leucocitosis, rash, cefalea e hipotensión. El rash de la piel puede ser petequial (en caso de trombocitopenia, secundario a coagulación intravascular diseminada), o morbiliforme. Esta infección también puede complicarse con falla orgánica múltiple (39c). Otros microorganismos involucrados en el desarrollo de sepsis son los *Clostridium* que pueden generar necrosis en piel, especies *Aeromonas* que se encuentran relacionadas a infecciones en pacientes inmunocomprometidos así como los oncológicos, o con VIH, desarrollando un cuadro de gastroenteritis para terminar en sepsis severa. (39d). En un reporte realizado en nuestra unidad en 1996 el germen aislado con mayor frecuencia fue el estafilococo aureus y epidermidis en 39%, *Pseudomonas aeruginosa* 17.8%, *Candida albicans* 9.5% este último relacionado con infecciones en vías urinarias.(39e). La urosepsis puede dar lugar a sepsis generalizada, llegando a presentar hasta un 25% de mortalidad y reportándose como patógenos involucrados más frecuentemente *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida A*.

El SRIS se manifiesta por la presencia de por lo menos dos de las siguientes condiciones, según el último Consenso de Medicina Crítica realizado en adultos: a) fiebre mayor de 38 grados o hipotermia menor de 36 grados, b) taquicardia o en adultos frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, c) taquipnea, d) leucocitosis mayor de 12,000 o leucopenia menor de 4000 con 10% de bandas (formas inmaduras).(40^a). Es importante mencionar que la sepsis severa asociada a disfunción orgánica y a anomalías de la perfusión (acidosis láctica, oliguria, estado mental alterado) o hipotensión, se debe distinguir del choque séptico en donde hay presencia de anomalías de la perfusión más hipotensión a pesar de una adecuada resucitación con líquidos (40^a). La mortalidad asociada a SRIS, sepsis, sepsis severa y choque séptico fue de 7% al 17%, 16% al 20% y 46% respectivamente (40b).

FACTORES PREDISONENTES:

Reserva orgánica en SDOM.

séptico temprano hasta el shock séptico refractario.(38)(39) Y parece ser que la fisiopatología y la patogénesis del SRIS es similar en todas las entidades clínicas que lo generan.(39)

Los conceptos siguientes deberán ser tomadas en cuenta para describir los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la respuesta del huésped para el desarrollo del SDOM.(39)

En relación a la infección hay múltiples componentes de la estructura microbiana que pueden iniciar la respuesta inflamatoria así como patógenos potenciales que producen sepsis después de generar el SRIS. Entre los germenes más comunes que causan neumonía, y meningitis estan el streptococcus pneumoniae y esto también sucede a pacientes esplenectomizados secundario a una infección focal (39^a). El estafilococo aureus es el más frecuente en tejidos blandos causando endocarditis que se puede complicar con una destrucción de las válvulas con falla cardiaca congestiva. Otra infección que puede asociarse a sepsis es el síndrome de choque tóxico por estafilococo caracterizado por fiebre, hipotensión, eritrodermia (39b) Otro germen del grupo gram (+) es el estreptococo piogenes asociado a infecciones de tejidos blandos como la fascitis necrotizante que se pueden dar en varicela, heridas penetrantes, quemaduras y que puede evolucionar inmediatamente a sepsis y falla orgánica múltiple (39^a). La neisseria meningitidis es un diplococo gram negativo que produce bacteremia y meningitis presentándose meningococcemia o meningitis separadas o ambas al mismo tiempo. De las manifestaciones clínicas más importantes se encontraron: fiebre, leucocitosis, rash, cefalea e hipotensión. El rash de la piel puede ser petequial (en caso de trombocitopenia, secundario a coagulación intravascular diseminada), o morbiliforme. Esta infección también puede complicarse con falla orgánica múltiple (39c). Otros microorganismos involucrados en el desarrollo de sepsis son los clostridium que pueden generar necrosis en piel, especies aeromonas que se encuentran relacionadas a infecciones en pacientes inmunocomprometidos así como los oncológicos, o con VIH, desarrollando un cuadro de gastroenteritis para terminar en sepsis severa. (39d). En un reporte realizado en nuestra unidad en 1996 el germen aislado con mayor frecuencia fue el estafilococo aureus y epidermidis en 39%, pseudomona aeruginosa 17.8%, cándida albicans 9.5% este último relacionado con infecciones en vías urinarias (39e). La urosepsis puede dar lugar a sepsis generalizada, llegando a presentar hasta un 25% de mortalidad y reportándose como patógenos involucrados más frecuentemente proteus, pseudomona aeruginosa y cándida A.

El SRIS se manifiesta por la presencia de por lo menos dos de las siguientes condiciones, según el último Concenso de Medicina Crítica realizado en adultos: a) fiebre mayor de 38 grados o hipotermia menor de 36 grados, b) taquicardia o en adultos frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, c) taquipnea, d) leucocitosis mayor de 12,000 o leucopenia menor de 4000 con 10% de bandas (formas inmaduras).(40^a). Es importante mencionar que la sepsis severa asociada a disfunción orgánica y a anormalidades de la perfusión (acidosis láctica, oligura, estado mental alterado) o hipotensión, se debe distinguir del choque séptico en donde hay presencia de anormalidades de la perfusión más hipotensión a pesar de una adecuada resucitación con líquidos (40^a). La mortalidad asociada a SRIS, sepsis, sepsis severa y choque séptico fue de 7% al 17%, 16% al 20% y 46% respectivamente (40b).

FACTORES PREDISPONENTES:

Reserva orgánica en SDOM.

La falta de alimentación en los pacientes pediátricos genera una verdadera desnutrición, en este estado los depósitos de proteínas tanto del intestino como del hígado se encuentran marcadamente reducidos por la movilización a la circulación de glucosa, y proteínas plasmáticas así como aminoácidos. Además la falla en la regulación del sistema anabólico produce un alto consumo de proteínas musculares y una liberación exagerada de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo. Uno de los aspectos más destacados es la pérdida de la masa corporal magra superior debido al hipermetabolismo, reposo en cama o los agentes paralizantes. Esta reducción se correlaciona con el balance negativo de nitrógeno y suele exceder de 20 a 30 g/día. La nutrición adecuada puede contrarrestar el descenso del nitrógeno pero no puede reponer la masa corporal magra mientras la actividad inflamatoria persista ya que se redistribuye en áreas de mayor producción metabólica: heridas, células mononucleares y vísceras. El gasto de energía aumenta en proporción con el grado de lesión y a menudo es 1.5 a 2 veces superior a la tasa basal. En cuanto a los aminoácidos la síntesis de alanina y glutamina aumenta porque el piruvato y el glutamato actúa como aceptores alfa amino de los aminoácidos que ingresan en el ciclo del ácido tricarbóxico. La conversión hepática del lactato y la alanina en glucosa (ciclo de Cori) es activa, pero este circuito no es útil por lo que no genera energía neta. En cuanto a los lípidos, los triglicéridos de cadena media incrementan la cetogénesis, hay deficiencia de ácidos de cadena larga y su administración puede promover el metabolismo del ácido araquidónico y la aparición de sus derivados, los eicosanoides; conforme avanza la disfunción orgánica el cociente respiratorio excede de 1.0, hay lipogénesis especialmente en hígado y la depuración periférica de triglicéridos disminuye. El catabolismo proteico total aumenta mucho y lleva a un descenso rápido de la masa muscular esquelética, excreción urinaria de nitrógeno elevado y depleción acelerada de la masa corporal magra(la). Como consecuencia de esto la pared del intestino se adelgaza se genera diarrea y cambios importantes en el enterocito que culminan con la proliferación en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada de los músculos para proveer sustrato energético especializado al metabolismo, la glutamina liberada provee energía para mantener un adecuado soporte a la mucosa intestinal y los aminoácidos precursores de la carnitina se liberan para potenciar la oxidación de las grasas, así también los precursores de los neurotransmisores son liberados para potenciar el funcionamiento del sistema nervioso y del cerebro. Finalmente los aminoácidos restantes son utilizados en la gluconeogénesis hepática en un 90% y en un 10% en la gluconeogénesis renal con liberación de cetonas. Los sustratos energéticos especiales así creados son utilizados para el uso de las necesidades energéticas en la síntesis de proteínas que ocurre después de la liberación de la mezcla balanceada de aminoácidos. (45)(Fig.9)

El problema es que la desnutrición del grado y tipo que se refiere al estado séptico el soporte calórico tendrá mejor efecto en pacientes con catabolismo proteico que en los normales, estos cambios que llevan a este catabolismo incrementado de aminoácidos son producidos por un aumento de la degradación proteica muscular generándose aminoácidos especializados para proveer síntesis de proteínas en cualquier parte del cuerpo, estas proteínas soportarán la función cardíaca, la ventilación, la función renal, la integridad de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico, esta síntesis de proteínas es vital para mantener la vida y el incremento en el catabolismo se determinará por el inbalance entre catabolismo y síntesis.(45)

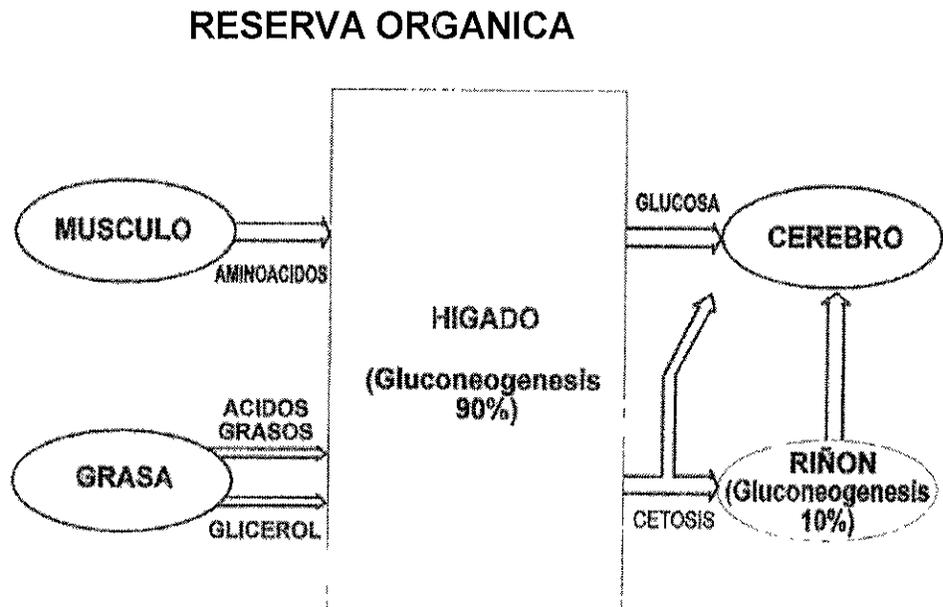


FIGURA 9. Border R, Rodríguez J, Protein caloric malnutrition, 1992. Los aminoácidos precursores de la carnitina se liberan para potenciar la oxidación de las grasas y los neurotransmisores potencian el funcionamiento del sistema nervioso y del cerebro. Los aminoácidos restantes son utilizados en la gluconeogénesis hepática en un 90% y un 10% de la gluconeogénesis renal con liberación de cetonas.

1966 Cahill(46) reportó la primera de una serie de estudios del metabolismo durante la desnutrición en pacientes sanos demostrando el concepto de que el paciente desnutrido tiene más posibilidades de desarrollar patología, especialmente la sepsis la cual lleva finalmente a la muerte. Todos estos pacientes previamente se encontraban severamente desnutridos, (47) algunos autores aceptan que la desnutrición acentúa el aumento de la mortalidad y morbilidad (48)(49) y por otro lado no está muy claro si el soporte nutricional modifica el curso del proceso patológico(49), se ha reconocido que una pérdida súbita del 30% del peso corporal resultaría en la muerte del paciente trágicamente, esta impresión clínica fue confirmada por las víctimas de los experimentos Nazis durante la segunda guerra mundial.(48) Holter demostró que los pacientes

previamente desnutridos que son sometidos a cirugía tienen mayor incidencia de infecciones de las heridas pero no aumenta su mortalidad (50) siendo incapaces de demostrar que un período corto de alimentación parenteral previa mejoraría el pronóstico de dichos pacientes.(51) En el grupo estudiado en nuestra unidad de terapia intensiva (18) se determinó el número de órganos dañados y estado de nutrición previo a la causa de su ingreso, la mortalidad una vez que desarrollaron SDOM fue del 50% y en el análisis final encontramos que los pacientes sobrevivientes tenían mejor estado nutricional así como IIT e IEF que los que fallecieron y que el número de órganos dañados fue menor en promedio en estos sobrevivientes y a todos ellos se le había sometido a NPT durante un plazo más prolongado y en forma temprana previa a su falla que en los fallecidos (18). Sin embargo en otro estudio de la Unidad se estudiaron 14 pacientes con SDOM en donde se evaluó la reserva orgánica por valoración bioquímica y por antropometría de los cuales 71.4% sobrevivieron y no hubo influencia en el pronóstico final ya que hubo pacientes con reserva orgánica normal y con reserva orgánica disminuida que sobrevivieron(18^a). Esto por sí solo no muestra una evidencia de que el estado nutricional previo y/o la administración de NPT mejore la supervivencia y el establecimiento del SDOM ya que no hay una estandarización de la muestra, pero en estos y otros pacientes hemos encontrado que la alimentación temprana, más el apoyo avanzado desde el punto de vista pulmonar, infeccioso etc., indudablemente ha salvado mas pacientes que de otra forma hubieran fallecido.(18)(53) Sin embargo el problema no es tan simple, si se administrara una hiperalimentación a un paciente por considerarlo desnutrido, administraríamos glucosa para aportar calorías mas allá de sus necesidades básicas, además de aporte proteico adecuado a sus requerimientos, pero como el paciente con SDOM o séptico tiene alterado su metabolismo proteico, terminaríamos con un hígado graso además de una acentuación en la desnutrición corporal, visceral e intestinal, luego entonces estaríamos creando en forma iatrogénica una falla orgánica, además del soporte general como sería el ventilador, alteraciones electrolíticas y renales entre otras cosas, pero por otro lado sabemos, sin embargo, que podemos mantener a estos pacientes razonablemente nutridos como parte de un tratamiento de soporte general para sostenerlos con vida por tiempos prolongados.(45)

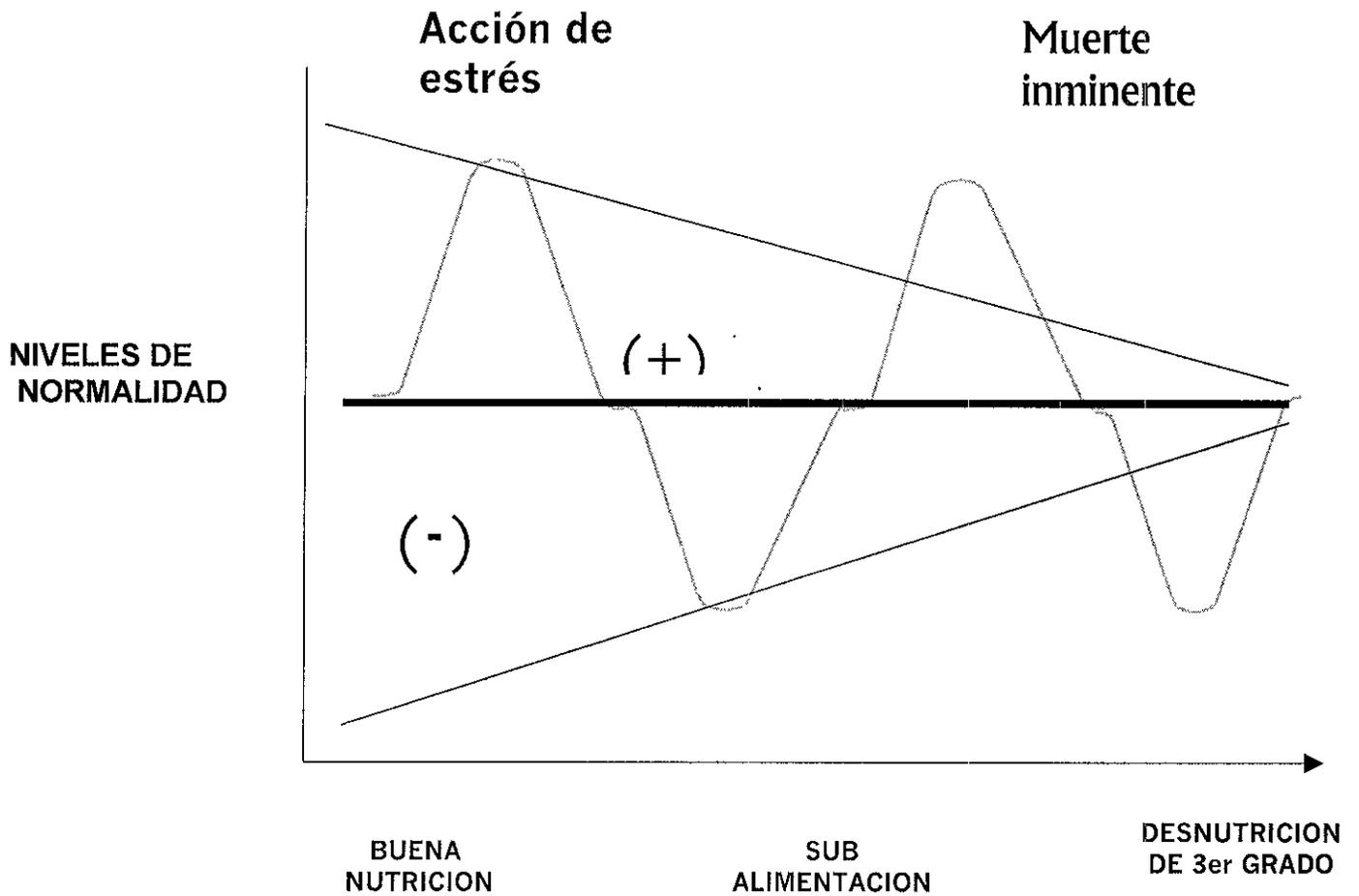
A diferencia de los pacientes que han recibido un trauma o han desarrollado sepsis la desnutrición por sí sola no involucra una lesión tisular o agresión al organismo, por lo tanto la desnutrición no va acompañada de una respuesta neurohumoral ni tampoco tiene una lesión tisular que complique el cuadro. La señal más importante de inicio de una respuesta metabólica en la desnutrición, es la alteración del balance de insulina y glucagón que ocurre durante el ayuno (52) donde los niveles de insulina descienden y los de glucagón se elevan y la respuesta del organismo entonces es la de conservar sus depósitos y particularmente la de depender de la glucosa como mayor fuente de recursos energéticos.

En un adulto de 70 Kg, se ha estimado que el total de los depósitos de calorías es de 166 000 Kcal con 141 000 Kcal de grasa, 24,000 Kcal de músculo y 1000 Kcal de glucógeno en músculo y en hígado. Durante las primeras 24 hrs de ayuno la mayoría de los depósitos de glucógeno se han depletado y unas 300 Kcal. de proteínas así como 1600 Kcal de grasas se han convertido en energía si los depósitos continuaran consumiéndose a esta velocidad ocurriría una depleción absoluta en 2 meses, por lo tanto los ajustes metabólicos que se llevan a cabo ayudan a disminuir la utilización de estos depósitos y conservar la viabilidad.(54) Durante el ayuno sin estrés en un lapso de 7-8 días los niveles de glucosa e insulina disminuyen en los primeros días para después corregirse, los ácidos grasos plasmáticos se elevan en los primeros tres días y alcanzan una meseta, mientras que los niveles de acetoacetato y B hidroxibutirato se elevan constantemente y los niveles de glucagón se duplican a las 72 hrs. La velocidad de gluconeogénesis se eleva constantemente durante la primera semana y esto se asocia con un balance nitrogenado negativo de hasta de 10 a 12 gr. por día, si el ayuno y la desnutrición continúan hay una disminución de la excreción urinaria de nitrógeno hasta de 3 grs. por día lo cual es debido a la disminución de la dependencia del metabolismo cerebral a la glucosa con un

cambio a cuerpos cetónicos, concomitantemente hay una disminución en la producción del glucógeno hepático con baja producción de alanina por el músculo y en varios lugares además del cerebro, el metabolismo de la glucosa es cambiado del ciclo de Krebs al ciclo de Cori en donde el lactato y el piruvato son liberados a la circulación y tomados por el hígado para convertirlos en glucosa; la hormona del crecimiento se eleva y hay disminución de los niveles de catecolaminas de la secreción de cortisol y triyodotironina y en la desnutrición severa el volumen sanguíneo corporal total disminuye en relación a la masa corporal (55) También se ha demostrado tiempos prolongados de circulación con gastos cardiacos bajos, trabajo del miocardio disminuido y en ocasiones franca hipotensión y bradicardia, por consecuencia en la desnutrición el resultado neto es una disminución franca en el gasto energético basal.(56)(57) Se ha establecido (58) que la respuesta adaptativa de la desnutrición es la conservación del tejido y de las reservas para preservar la vida. Sin embargo ante la agresión siempre se acentúa la pérdida de peso y hay detención del crecimiento mientras que las partes orgánicas lesionadas se reparan y la respuesta inmunología se vuelve prioritaria ya que los mecanismos que se desarrollan durante el período crítico antes de la depleción de tejidos llegan a ser por sí mismos los que le salvan la vida al paciente y siempre habrá una respuesta diferente en el paciente con pobre reserva orgánica y que no esta sometido o a estrés a aquel con pobre reserva orgánica y sometido a un estrés.(57) (**fig.10^o**) Más adelante analizaremos a fondo la respuesta al estrés durante el SDOM y la Osabido que con un déficit calórico acumulado de mas de 10000 Kcal la mortalidad se incrementa.(60)

Ante todo esto algunos autores afirman que en la prevención del SDOM influyen: la severidad con que se identifica la lesión, la ausencia o presencia de falla orgánica preexistente y un buen estado nutricional, y esto reduce la aparición de SDOM, (58) la atrofia de la mucosa intestinal secundaria a desnutrición puede también contribuir en forma importante a la pérdida de la barrera intestinal que como ya analizamos es uno de los mecanismos de desarrollo de SDOM y que con algún nutriente específico como la glutamina podemos mejorar (59)

En nuestra unidad realizamos un análisis de 30 pacientes que habían desarrollado daño a dos o más órganos secundarios a diferentes causas como daño neurológico, postoperatorios de cirugía mayor, sepsis y otras entidades. Consideramos al déficit nutricional en porcentaje equivalente al déficit en la reserva orgánica al ingresar, 28 pacientes (93%) tenían reserva orgánica normal y 2 pacientes (7%) la tenían disminuida en forma leve.(tabla VI) Al final de la primera semana: los pacientes con reserva orgánica normal ya no tenían falla mientras que 20 pacientes (66%) tenían disminución en su reserva en forma leve y 8 pacientes (26%) de manera moderada o severa. (Tabla VII) El 20% de los pacientes con disminución leve hicieron falla orgánica múltiple mientras que el 70% de los pacientes con disminución moderada y severa también la desarrollaron.



Amplitud de las reservas nutricias, es concomitante a la amplitud de los mecanismos fisiologicos reguladores (posibilidad de vida)

FIGURA 10 Efectos de la respuesta al estrés en la reserva organica y posibilidad de vida.

INGRESO

Evaluación de la R.O como
Factor Pronóstico en F.O.M.

Reserva orgánica	Falla 0	Falla 1	Falla 2	Ingreso Falla más de 3	Total
NORMAL	20	4	4	—	28
<15%	—	2	—	—	2
>15%	—	—	—	—	—
TOTAL	20	6	4	—	30

FUENTE: Archivo UTIP, HRLALM ISSSTE.

TABLA VI. Deficit nutricional en porcentaje equivalente al déficit en la reserva orgánica al ingresar, 28 pacientes 93%, tenían reserva orgánica normal y 2 pacientes (7%) la tenían disminuida.

FINAL DE 1ra. SEMANA

Evaluación de la R.O como
Factor Pronóstico en FOM

RESERVA ORGANICA	FALLA 0	FALLA 1	FALLA 2	INGRESO FALLA MAS DE 3	TOTAL
NORMAL	2	—	—	—	2
<15%	—	16	2	2	20
>15%	—	2	4	2	8
TOTAL	2	18	6	4	30

FUENTE: ARCHIVO UTIP. H.R.L.A.L.M ISSSTE

TABLA VII. Pacientes con reserva orgánica normal no tenían falla; 22 pacientes (66%) con reserva disminuida en forma leve y 8 pacientes (26%) de manera moderada a severa.

Al final de la tercera semana 12 pacientes (40%) tenían disminución de reserva leve y 16 pacientes (53%) pasó de moderada a severa con lo que incremento la falla orgánica a un 56%(tabla VIII)

TABLA VIII
FINAL DE 3^a. SEMANA

**Evaluación de la Reserva Orgánica
como Factor Pronóstico en FOM**

Reserva orgánica	Falla 0	Falla 1	Falla 2	Ingreso Falla más de 3	Total
Normal	2	—	—	—	2
<15%	—	5	5	2	12
>15%	—	6	6	4	16
TOTAL	2	11	11	6	30

FUENTE: ARCHIVO, UTIP, H.R.L.A.L.M. ISSSTE

Al egresar 8 pacientes (26%) tenían reserva orgánica normal 18 pacientes (60%) reserva disminuida de manera leve y 4 (14 %) de manera moderada a severa. (Tabla IX)

TABLA IX**EGRESO**

**Evaluación de la Reserva Orgánica
Como Factor Pronóstico en FOM.**

Reserva Orgánica	Falla 0	Falla 1	Falla 2	Ingreso falla > 3	Total
Normal	6	2	—	—	8
<15%	10	4	2	2	18
>15%	—	1	2	1	4
Total	16	7	4	3	30

Fuente: Archivo UTIP, H.R.L.A.L.M. ISSSTE

Nosotros consideramos con este estudio que el estado nutricional es fundamental para la adecuada respuesta sistémica de un paciente con SDOM pudiendo entenderse que en gran parte la respuesta esta determinada por la mejoría de la defensa del huésped , entre otras cosas, en teoría se sabe que mejora la proliferación de linfocitos T, la respuesta a la estimulación de mitógenos y citoquinas ,la maduración de linfocitos y hay disminución en la producción de prostaglandinas como PGE2 que generan cambios responsables de las alteraciones celulares como fagocitosis, producción de IL.1 y de superóxidos, lo cual iremos analizando en el desarrollo de este capítulo.

Composición corporal y proteínas en SDOM.

En lo referente a las proteínas se considera que un estado final de desnutrición severa estará siempre asociado a una depresión importante de proteínas aún en presencia de un aporte adecuado de calorías y de proteínas y en casos extremos la deficiencia de proteínas y la deficiencia de calorías y proteínas corresponden a cuadros clínicos de desnutrición bien conocidos como el Kwashaorkor y el marasmático. La pérdida de peso y la detención del crecimiento corresponden a una disminución en el crecimiento de los órganos y a una depleción de proteínas, hay cambios importantes en los patrones de aminoácidos y enzimas plasmáticas y depleción en la albúmina plasmática, la baja en las proteínas afecta el contenido proteico de todos los órganos, aunque el cerebro parece ser el menos afectado y el hígado e intestino los mayormente afectados, y el músculo, que parece perder hasta el 70% de su contenido proteico. (61)

Aunque la colágena se pierde es menos que la pérdida de proteínas y la velocidad de síntesis de proteína plasmática es más alta paralela a la administración de una dieta más rica en proteínas, pero al existir un catabolismo aumentado si la dieta disminuye en su aporte, el contenido de albúmina corporal disminuye aunque su catabolismo esta mediado por la hormona del crecimiento que desde luego aumenta conforme la albúmina disminuye. (61) Con la desnutrición la síntesis hepática de proteínas disminuye y se refleja en una caída de los niveles de transferrina y las proteínas de fase aguda (62) y la cantidad de músculo también juega un papel importante (63) ya que el porcentaje aproximado de proteína muscular es de un 25 al 35% del total de la masa muscular y en un estado de desnutrición es una de las principales fuentes de energía (64)(89).

El metabolismo normal de proteínas en lo que se refiere a síntesis y degradación es de aproximadamente unos 200 a 300grs al día siempre y cuando exista un aporte adecuado de aminoácidos y asumiendo que el 85% de la urea urinaria contiene el 85% del nitrógeno excretado el balance nitrogenado es un parámetro adecuado para estimar el estado proteico nutricional, sin embargo en el estado de desnutrición la velocidad de producción de proteínas esta disminuida y ocurre una adaptación a través de una serie de mecanismos para ahorrarlas, la glucosa se oxida menos y se recicla en forma de lactato, la lipólisis se acelera y los triglicéridos y los ácidos grasos se utilizan como fuente energética, la producción de cetonas aumenta y el glicerol se vuelve disponible para gluconeogénesis y como consecuencia hay

menos producción de nitrógeno urinario y todo esto impide que la desnutrición se acentúe rápidamente, la oxidación total de los aminoácidos se incrementa para producción de proteínas, los niveles de piruvato, lactato, y alanina se incrementan proporcionalmente y hay liberación importante de glutamina sin embargo si el proceso persiste se incrementa el autocanibalismo hasta la muerte.(65) todo esto sin considerar la respuesta metabólica que existiría a un estado de estrés o sepsis en un paciente desnutrido, aunque en realidad esta respuesta depende más que de la naturaleza de la agresión del grado de la misma y dentro de esta respuesta esta la liberación de citoquinas seguida de una importante respuesta endócrina lo que analizaremos más adelante, pero lo que es importante definir en este capítulo es que se inicia un importante catabolismo de los depósitos de proteínas y los aminoácidos de estas proteínas catabolizadas se dirigen al hígado para proveer el sustrato para la síntesis de proteínas de fase aguda, esto resulta en una pérdida de tejido endógeno y puede llevar a un estado clínico grave en ausencia de aporte exógeno y esto se traduce necesariamente en trastornos en el crecimiento y desnutrición. (fig.10a)

El hígado normalmente sintetiza proteínas que se constituyen en depósitos lábiles de las mismas en el compartimento intravascular, entre otras mencionaremos la albúmina, la transferrina, la prealbúmina y la proteína fijadora de retinol, estas proteínas al metabolizarse producen un incremento en la pérdida de nitrógeno debido a la deaminación substancial por el hígado de una buena porción de aminoácidos para sintetizar glucosa (gluconeogénesis) resultando en un incremento de nitrógeno que es excretado en la urea por la orina y es precisamente en la sepsis y SDOM en donde se ha visto un mayor incremento en la excreción de nitrógeno en niños.(65^a)

Fibronectina:

Dentro de las teorías que se sabe generan el SDOM se encuentra la de la microagregación lo cual contribuye de diversas formas a producir un daño endotelial y entre otras causas, el flujo alterado de las proteínas y la destrucción de las matrices proteicas que generan falla orgánica y aquí hemos de considerar la posibilidad de que la alteración en las proteínas de adhesión u osoninas jueguen un papel importante en el desarrollo de esta patología; en este grupo de proteínas se encuentra la fibronectina que se halla en sangre, linfa y líquido intersticial, asociada a membranas basales matrices de tejido conectivo, y la matriz extracelular de muchas células siendo dos las formas en que se haya la fibronectina: la soluble y la insoluble, la primera se encuentra en el plasma y la linfa y la segunda en los tejidos, es producida por los fibroblastos, células endoteliales vasculares, macrófagos y hepatocitos. La síntesis de proteína fibronectina puede ser la clave del entendimiento de en los estados patológicos y en la desnutrición ya que tiene acciones de célula con célula, adhesión de células endoteliales a un sustrato, modulación del fagocito, aclaramiento de la coagulación, liberación de detritus celulares, etc. En la desnutrición la fibronectina plasmática cae importantemente así como en los estados de estrés, trauma y sepsis y su recuperación a niveles plasmáticos normales, ocurre rápidamente lo que sugiere una movilización de los depósitos o la síntesis inmediata y se estima que esta tiene una vida media plasmática de 24 hrs.(66) Se ha propuesto un modelo de intercambio de fibronectina entre el plasma y los tejidos, este implica incorporación de la fibronectina soluble al plasma dentro de los depósitos insolubles de fibronectina y la degradación de ésta se sucede en ambos compartimentos, plasma y depósitos en los tejidos, dependiendo de donde tuvo lugar la lesión y así la fibronectina de los tejidos puede ser utilizada de la que es sintetizada localmente o de la que se deriva del plasma.(44)(Fig 11)

FALLA ORGANICA MULTIPLE

PROTEINAS DE FASE AGUDA

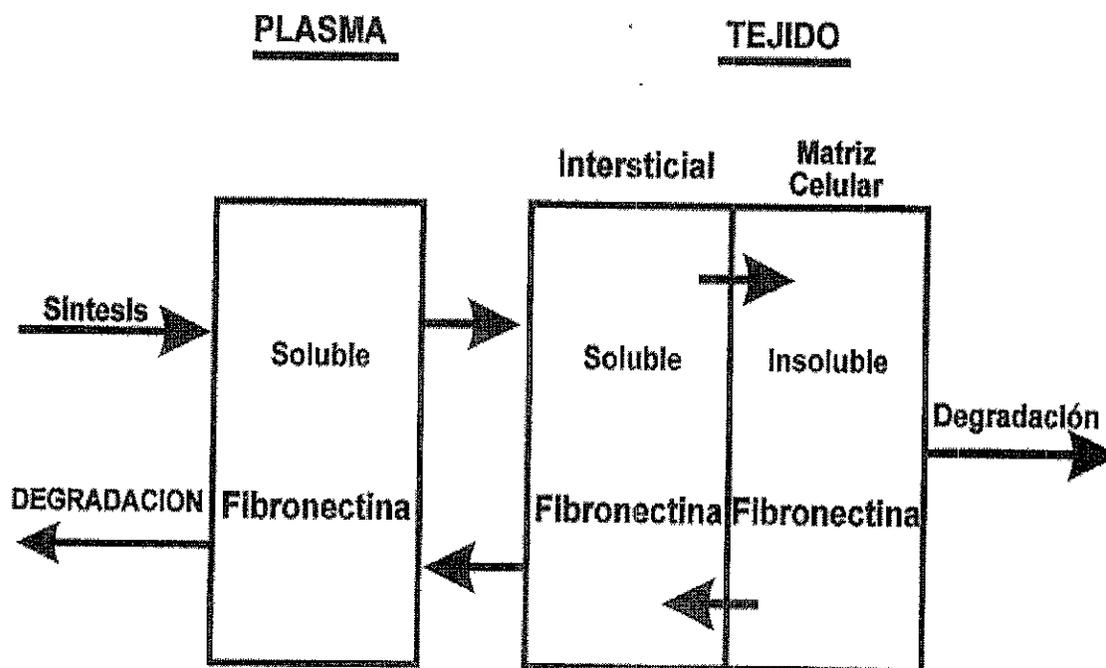


FIGURA 11. Modelo de intercambio de fibronectina entre plasma y tejidos. Fry. Falla Orgánica Múltiple 1989.

Parece ser que la medición de los niveles de las concentraciones de fibronectina son marcadores potenciales de desnutrición especialmente en los pacientes con trauma y particularmente cuando se monitorizan después de períodos cortos de haber iniciado el apoyo nutricional. (87) Interpretar los valores en tales circunstancias requiere excluir cuidadosamente por clínica y laboratorio cualesquiera de estas posibilidades, pues los valores de referencia varían con las diversas edades, pero puede ser un patrón de referencia útil en clínica(79)(80)(87).

Ciertos estudios recientes han demostrado valores bajos de esta proteína en estado de privación nutricional aguda, así como su normalización cuando se estableció terapéutica nutricional. (76)(77)(78) No se sabe realmente cual sea el mecanismo en el que se base la disminución de la fibronectina en estas circunstancias pero si es sabido que algunas de las complicaciones de la desnutrición como el aumento de la sensibilidad de la infección, y la cicatrización tardía de la heridas pueden en parte, ser medidas por la deficiencia de fibronectina considerando la diversidad de células capaces de producirla.

Albúmina

Existe cierta tendencia a dividir las reservas proteicas del cuerpo, de manera que les corresponde aproximadamente 15% de la masa corporal en dos compartimentos: el somático el cual incluye la proteína de músculo esquelético y el visceral que contiene todo lo demás. Esta distinción es arbitraria ya que el compartimento somático es relativamente homogéneo, y el visceral incluye centenares de proteínas diferentes, que tienen funciones diversas (Ejem. enzimas). La relación entre estos dos compartimentos esta mal definida en cuanto a valores de síntesis, catabolia, y respuesta a deficiencia nutricional y otras situaciones de estrés o enfermedad. Aún así, en forma general la medición de proteína sérica es muy común pero su concentración en sangre depende no solo de la deficiencia proteica sino de un gran número de variables fisiológicas y patológicas y quizá la influencia mas importante sobre todas estas mediciones proteicas en el caso del SDOM sea la presencia de una reacción de fase aguda en respuesta a un traumatismo, sepsis o cualquier otra lesión tisular.(67)

La proteína ideal para medición sería aquella que tenga una vida biológica breve, que responda a la dieta, con reservas pequeñas síntesis rápida, e intensidad metabólica constante, desafortunadamente aun estamos lejos de ese ideal.(68) Se sabe que la albúmina es uno de los primeros indicadores de desnutrición y casi siempre se incluye a esta como parámetro de medición, su vida media es de 20 días (65^a) el cambio del valor de la albúmina sérica se va produciendo lentamente después de la depleción proteica y solo se observa en fases avanzadas o prolongadas de desnutrición, su síntesis y catabolia pueden modificarse como parte de la reacción de fase aguda a un estado de estrés o sepsis y su valor es poco útil en la desnutrición como tal ya que cuando esta ha disminuida ya existen signos clínicos evidentes. Aún así se ha visto que las concentraciones bajas de albúmina de pacientes hospitalizados en terapia intensiva, se asocian a un aumento de la mortalidad y la morbilidad, especialmente cuando se hayan con pobre reserva orgánica o desnutrición.(69)(65b) En nuestra unidad sistemáticamente tomamos determinación de albúmina a nuestros pacientes y realmente no podemos valorar el estado nutricional a través de ésta ya que en forma general la encontramos dentro de límites normales aún cuando somáticamente es evidente algún grado de desnutrición, sin embargo durante el proceso de desarrollo de la falla orgánica, especialmente cuando se asocia a infección o sepsis, más aún si ésta es de origen intestinal o hay falla hepática o renal concomitante, la albúmina desciende significativamente y es a partir de este momento en que ya es factible de correlacionarse con el estado de desnutrición que el paciente empieza a desarrollar.(100) Por lo que no podemos tomar este parámetro como evidencia de reserva orgánica ya que hemos encontrado que la correlación antropométrica basada en la medición de pliegues, circunferencias etc. y la valoración bioquímica basada en la albúmina e inclusive en el balance nitrogenado en varias cuantificaciones durante la estancia del paciente, no presenta diferencias significativas(18^a) Aunque también debemos considerar que con el uso de la nutrición parenteral especialmente con los hidrolizados de proteína, que modifican los niveles de aminoácidos, de péptidos, así como grasas y carbohidratos, o la misma alimentación enteral se pueden modificar los niveles de albúmina y recuperarse significativamente.(88) Consideramos, al menos, en nuestro grupo de pacientes que los valores iniciales se ven alterados en ellos ya que de algún modo han sido tratados anteriormente con plasma, nutrición parenteral (NPT) o la administración misma de albúmina.(60)

Transferrina:

La segunda proteína más investigada es la transferrina, principal transportadora del hierro, y marcador de desnutrición su desintegración es aproximadamente en nueve días también es afectada por varios factores aparte de la deficiencia proteica, como la deficiencia de hierro, estados inflamatorios que preceden al SDOM, enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico y ciertas anemias que se acompañan de hemólisis.(70) y transfusión es útil para estudiar poblaciones pero no a nivel individual.(65b)

Prealbúmina:

Cuando el ingreso de calorías y proteínas disminuye la prealbúmina disminuye rápidamente, esta proteína que transporta la tiroxina y ayuda al transporte de retinol y vitamina A, es netamente sensible a las primeras fases de desnutrición su vida media es de 2 días y en ciertos aspectos puede ser el mejor indicador del estado nutricional que otros métodos y si no se recupera a pesar de un buen aporte es indicador de mal pronóstico o de enfermedad concomitante como podira ser patología renal, sin embargo no se ha considerado que su medición brinde suficiente información por su gran variabilidad y por la naturaleza funcional de estas proteínas, es de esperarse que existan variaciones de concentración plasmática y guarden relación con un gran número de trastornos como traumatismos, quemaduras, choque, sepsis, CID, SDOM y SRIS, todos ellos asociados con la respuesta de fase aguda. (65b)(79). (87)

Vale la pena aquí considerar otra variable biológica como medida de reactor de fase aguda como seria la Proteína C reactiva, aunada a otras proteínas con poca sensibilidad, como la albúmina sensibles a la reacción inflamatoria y que sus concentraciones disminuirán al inhibirse la síntesis de proteína situación que es manifiesta en el proceso inflamatorio del SDOM; como sus valores se corrigen inmediatamente al iniciar el apoyo nutricional no deben utilizarse como punto final de la evaluación nutricional.(71)(72)(73)

Proteína fijadora de retinol:

La proteína fijadora del retinol es de desintegración breve de menos de 12 hrs y concentraciones séricas muy bajas establece, en un complejo con la prealbúmina e interviene en el transporte de vitamina A, hay una respuesta directa a la privación proteico calórica y al tratamiento nutricional, aunque en teoría sería bastante útil no se ha demostrado alguna ventaja con respecto a la prealbúmina, forma también parte de las proteínas de fase aguda en los procesos inflamatorios y es un indicador en la desnutrición y la avitaminosis principalmente de vitamina A. También puede ser indicativa de alteraciones renales y su elevación no obedece especialmente a trastornos de la nutrición generados por la sepsis o SDOM sino por diversas etiologías no específicas. (65b)(74)(75)

Proteínas de fase aguda:

Otras proteínas séricas especialmente los reactantes de fase aguda han sido también examinados como marcadores del estado nutricional secundario a un estado de estrés y de esto depende el manejo nutricional que se debe instalar relativo a la causa que lo generó, éstas proteínas son de características especializadas y aparecen en respuesta a diversos estímulos como trauma, inflamación, infección, sepsis, y cambios endotóxicos. Este proceso es mediado

por IL6 (ver delante) que dirige selectivamente la síntesis de proteína hepática de tal manera que éstas proteínas de fase aguda se incrementan mientras que la síntesis de de las otras proteínas viscerales que ya hemos revisado se incrementan tardíamente. Estas proteínas de fase aguda tienen un buen número de funciones inmunológicas y de reparación de tejidos durante el período agudo del estrés, dentro de las proteínas de fase aguda más conocidas está la proteína C reactiva (PCR) con diversas funciones biológicas bien conocidas y que es capaz de activar la vía del complemento en ausencia de inmunoglobulina, puede inducir la fagocitosis de la bacteria por el monocito y mejorar la actividad de los linfocitos T Killer, después de la lesión hay un período latente de 6 hrs y posteriormente llega a su pico máximo de actividad a la 24 o 48 hrs ya que su vida media es de 4-6 hrs, esta PCR se incrementa inclusive en los pacientes pediátricos inmunocomprometidos y recién nacidos, elevándose importantemente en los períodos perioperatorios y coincide con una alta excreción de nitrógeno urinario demostrando una importante alteración de las proteínas en el estado de estrés (65b)

NUTRICION Y SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.

ácidos grasos:

Los ácidos grasos esenciales se dividen en dos grupos los n-6 poliinsaturados y los n-3 poliinsaturados. Los primeros son metabolitos del ácido linoléico y los segundos del ácido linolénico. Estos ácidos son substratos de energía y están incorporados dentro de la integridad de la membrana así como para función de la misma, teniendo efectos en los receptores de membrana y en las señales de transducción intracelular. Los ácidos grasos poliinsaturados son fuentes de sustancias activas farmacológicas. El ácido araquidónico (n-6), y el ácido eicosapentanoico (n-3) y docosahexanoico, que son fuentes de eicosanoides los cuales tienen un mayor rol en la inmunomodulación y reacciones inflamatorias. También son mediadores dependiendo de la enzima y substrato para la formación de prostaglandinas. Mientras que las prostaglandinas derivadas del tromboxano A2 tienen un efecto vasoconstrictivo y propiedades de agregación plaquetaria, los tromboxanos derivados del ácido eicosapentanoico son infectivos, este ácido inhibe el metabolismo del ácido araquidónico a leucotrieno B4 que es un mediador inflamatorio y que promueve la agregación celular y la quimotaxis de las células inmunológicas activas.

Un cambio en la administración de lípidos en la dieta puede afectar la producción de prostaglandinas E2, la cual es un modulador importante de la función de macrófagos y linfocitos en pocas cantidades, pero a niveles elevados inhibe las células mononucleares, produce proliferación de linfocitos B y reducen la actividad de las células asesinas. Después de un traumatismo o cirugía, así como en el SRIS o choque séptico los monocitos y los macrófagos liberan cantidades excesivas de 2 series de eicosanoides los cuales incrementan la respuesta inflamatoria y disminuyen la respuesta inmune. En estas situaciones los pacientes se encuentran en riesgo para infecciones y auto destrucción del tejido corporal, por lo que la manipulación de la síntesis de las dos series de eicosanoides y el metabolismo del ácido

por IL6 (ver delante) que dirige selectivamente la síntesis de proteína hepática de tal manera que éstas proteínas de fase aguda se incrementan mientras que la síntesis de de las otras proteínas viscerales que ya hemos revisado se incrementan tardíamente. Estas proteínas de fase aguda tienen un buen número de funciones inmunológicas y de reparación de tejidos durante el período agudo del estrés, dentro de las proteínas de fase aguda más conocidas está la proteína C reactiva (PCR) con diversas funciones biológicas bien conocidas y que es capaz de activar la vía del complemento en ausencia de inmunoglobulina, puede inducir la fagocitosis de la bacteria por el monocito y mejorar la actividad de los linfocitos T Killer, después de la lesión hay un período latente de 6 hrs y posteriormente llega a su pico máximo de actividad a la 24 o 48 hrs ya que su vida media es de 4-6 hrs, esta PCR se incrementa inclusive en los pacientes pediátricos inmunocomprometidos y recién nacidos, elevándose importantemente en los períodos perioperatorios y coincide con una alta excreción de nitrógeno urinario demostrando una importante alteración de las proteínas en el estado de estrés (65b)

NUTRICION Y SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.

ácidos grasos:

Los ácidos grasos esenciales se dividen en dos grupos los n-6 poliinsaturados y los n-3 poliinsaturados. Los primeros son metabolitos del ácido linoléico y los segundos del ácido linolénico. Estos ácidos son substratos de energía y están incorporados dentro de la integridad de la membrana así como para función de la misma, teniendo efectos en los receptores de membrana y en las señales de transducción intracelular. Los ácidos grasos poliinsaturados son fuentes de sustancias activas farmacológicas. El ácido araquidónico (n-6), y el ácido eicosapentanoico (n-3) y docosahexanoico, que son fuentes de eicosanoides los cuales tienen un mayor rol en la inmunomodulación y reacciones inflamatorias. También son mediadores dependiendo de la enzima y substrato para la formación de prostaglandinas. Mientras que las prostaglandinas derivadas del tromboxano A2 tienen un efecto vasoconstrictivo y propiedades de agregación plaquetaria, los tromboxanos derivados del ácido eicosapentanoico son infectivos, este ácido inhibe el metabolismo del ácido araquidónico a leucotrieno B4 que es un mediador inflamatorio y que promueve la agregación celular y la quimotaxis de las células inmunitarias activas.

Un cambio en la administración de lípidos en la dieta puede afectar la producción de prostaglandinas E2, la cual es un modulador importante de la función de macrófagos y linfocitos en pocas cantidades, pero a niveles elevados inhibe las células mononucleares, produce proliferación de linfocitos B y reducen la actividad de las células asesinas. Después de un traumatismo o cirugía, así como en el SRIS o choque séptico los monocitos y los macrófagos liberan cantidades excesivas de 2 series de eicosanoides los cuales incrementan la respuesta inflamatoria y disminuyen la respuesta inmune. En estas situaciones los pacientes se encuentran en riesgo para infecciones y auto destrucción del tejido corporal, por lo que la manipulación de la síntesis de las dos series de eicosanoides y el metabolismo del ácido

araquidónico ofrece potencial terapéutico como los triglicéridos de cadena media de 6 a 12 carbonos y que no requieren carnitina para ingresar a la mitocondria, además ofrecen la alternativa de reducir mediadores inflamatorios dependientes de ácido araquidónico. Los ácidos de cadena corta butirato, acetato y propionato que son producidos por fermentación bacteriana en las dietas con fibras tienen efecto en la proliferación y diferenciación de las células de mucosa intestinal, la regulación del flujo intestinal y la absorción de agua, electrolitos en el colon, por lo que su deficiencia puede traer como consecuencia atrofia de la mucosa, diarrea, colitis, e incrementar la translocación bacteriana. Estos ácidos pueden administrarse en forma enteral o parenteral.(10ª). En el SDOM el metabolismo y el gasto energético se incrementan y este se caracteriza por un estado hipermetabólico cuya característica es la ruptura de proteínas. (78ª). Hay un incremento de energía, consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono y el metabolismo pasa de aeróbico a anaeróbico, se incrementa el uso de aminoácidos y grasas de cadena media por lo que se depleta en forma importante la masa corporal. La respuesta metabólica a la lesión, quemadura o sepsis genera una reacción neuroendócrina que incluye hipermetabolismo, proteólisis, resistencia a la insulina con hiperglucemia y depleción de grasa magra (79ª). En estado de estrés intenso los músculos se movilizan rápidamente, las proteínas se oxidan como fuente de energía y se transportan al hígado o a los riñones para la gluconeogénesis endógena, síntesis proteica transportada a áreas donde hay una síntesis activa en las heridas o para la masa de células mononucleares. Las mediciones con técnicas de calorimetría indirecta revelaron que es posible alcanzar incrementos de 50 a 100% en sujetos con quemaduras de tercer grado pero que en otras condiciones son usualmente menores al 50%. En cirugía mayor electiva se encontró como resultado un aumento menor de 10%, en las lesiones múltiples causaron un incremento del 10 al 15% y en la sepsis grave de un 20% a un 50% sobre lo normal (78ª).

Los cambios metabólicos en la sepsis son los siguientes:

- 1) depleción de glucógeno en hígado y músculo esquelético en las primeras 24 hrs.
- 2) Se consumen proteínas viscerales y somáticas incluyendo masa cardiaca por lo que el "autocanibalismo" contribuye a la disfunción orgánica.
- 3) Mediante hormonas contrarreguladoras secretadas en la fase de estrés hay resistencia a las acciones normales de la insulina.
- 4) Las catecolaminas estimulan la secreción de glucagon, incrementan la lipólisis por efecto alfa adrenérgico así como la producción hepática de glucosa y generan una estimulación directa para la glucogenosis y gluconeogénesis.
- 5) Los glucocorticoides incrementan la gluconeogénesis, aumentando enzimas para esta función metabólica así como los substratos, aminoácidos y lactato.
- 6) Se observa hiperglucemia por niveles altos de glucagon y se perpetúa por la actividad alfa adrenérgica.
- 7) Se ha visto que las alteraciones metabólicas en la desnutrición por sepsis son causadas por los lipopolisacáridos, la hipoxia, hipoperfusión y los mediadores inflamatorios como las citocinas, prostaglandinas y eicosanoides que estimulan la síntesis de proteínas para formar reactantes de fase aguda.
- 8) La lipólisis se encuentra incrementada y es mediada por catecolaminas aumentando la actividad de la lipasa.

RESPUESTA AL ESTRÉS EN EL SDOM

Respuesta metabólica

La respuesta normal al estrés y a la lesión, en general ha sido bien documentada y describe una serie de cambios, cardiovasculares, que incluyen modificaciones en el incremento de la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y gasto cardiaco, así como consumo de oxígeno. neuroendocrinos, que incluyen respuesta con elevación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona del crecimiento, glucagon e insulina. La cascada de la coagulación, el sistema del complemento, y la cascada fibrinolítica también se activan, como pico máximo de respuesta entre los 3 y 5 días posterior a la lesión inicial y termina aproximadamente hacia los 7 a 10 días, frecuentemente esta respuesta inflamatoria va asociada con insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de distrés respiratorio en las primeras 24 a 72 hrs.(81 El incremento en la producción de catecolaminas incluye norepinefrina (NE) y epinefrina (E), ambas de los nervios simpáticos y la médula adrenal que son características en todas las formas de choque en SRIS y que se correlaciona con la supervivencia en animales y humanos(81a). La respuesta sistémica tiene un curso predecible y puede ser dividida en dos fases y un paciente puede presentar un estado de esas dos fases en un momento dado, el reconocer cual es este estado es útil para evaluar el pronóstico. Con la lesión inicial se presenta la fase uno, anteriormente descrita, que dura diez días aproximadamente, la mayoría de los pacientes continúan hacia la fase dos y completan su recuperación pero otros, sin embargo, tienen una reactivación de la respuesta sistémica, esto es debido a la instalación de un proceso séptico o el inicio de la falla orgánica como tal, en este estado si se administra una terapéutica adecuada el paciente se recuperará, pero los que no lo logran entran en franca disfunción orgánica múltiple. (65)(fig.12)

El SDOM parece ser el que representa uno de los estados de respuesta metabólica mas alteradas que hay en diversas patologías especialmente si esta asociado a proceso infeccioso y hasta la fecha es de los síndromes que representan la más alta mortalidad. A continuación iremos describiendo para fines didácticos cada una de las respuestas de los diferentes sistemas al estado de estrés, e iniciaremos con la respuesta metabólica, y hemodinámica ya que estas son hasta cierto punto interdependientes pero debemos considerar que en la mayoría de las veces estas alteraciones se suceden en forma simultánea.

La adrenalina y norepinefrina juegan un papel importante en la respuesta metabólica al estrés ya que su comportamiento en estudios de animales han mostrado naturaleza protectora. La hipotensión da lugar al incremento de la actividad baroreceptora, así como el dolor y la anoxia. Dentro de los efectos principales se encuentran la vasoconstricción que sirve para normalizar las resistencias periféricas y mover flujo sanguíneo de los vasos de capacitancia dentro de la

circulación central. El flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal, piel y músculo esquelético esta disminuído para mantener el flujo sanguíneo en órganos vitales como cerebro, corazón y riñones, a nivel cardiaco actúa como inotrópico y cronotrópico. El tono precapilar se encuentra incrementado más que el tono postcapilar y el efecto inicial neto es disminuir el volumen capilar creando un gradiente que favorece el tránsito de líquido al espacio intravascular e incrementar el volumen intravascular. (81a).

En la respuesta metabólica al estrés el gasto energético en relación al gasto de reposo se incrementa y en estados como la sepsis llega a ser hasta dos veces más que en el de la desnutrición pura y además éste persiste en estado hipermetabólico mientras dura el estado séptico o el estrés, la actividad de mediadores esta presente y el metabolismo llega a ser insensible a la influencia externa, por lo tanto las concentraciones plasmáticas de los sustratos se modifican y es difícil regular la glucosa exógena para la gluconeogénesis y la producción de cuerpos cetónicos rara vez llega a ser un hallazgo prominente del metabolismo hepático, aunque al principio puede haber un incremento importante, aparece un marcado incremento en la lipólisis y la proteólisis, la mezcla de sustratos cambia y se refleja en alteraciones en el coeficiente respiratorio 0.8 a 0.85. Los aminoácidos llegan a ser hasta el 30% del gasto energético, grasas 35% a 40% y la glucosa 35% a 40% todo lo cual va acentuar la desnutrición como ya lo hemos mencionado. (65) El perfil metabólico que se describe es de pacientes con soportes nutricionales estandares de mezclas de aminoácidos convencionales a nivel comercial como el Aminosyn o aminosol, que son las mezclas que habitualmente utilizamos en nuestra unidad, y con la dosis y distribución de grasas carbohidratos y proteínas estandares, el primer hallazgo que se encuentra es el establecimiento de la hiperglicemia.(85^a)

La producción de glucosa se incrementa, la oxidación se encuentra reducida y llega a ser reciclada como lactato, el paso que controla este proceso parece ser la piruvato deshidrogenasa, la relación lactato/piruvato se encuentra aparentemente normal dentro y fuera de la célula en un principio pero ambas empiezan a incrementar y paralelamente también se eleva la alanina como consecuencia de esto, las anomalías en el metabolismo de las grasas también son significativas, (85b) los ácidos grasos libres se elevan como triglicéridos y conforme el metabolismo se deteriora se establece una alteración en el aclaramiento especialmente de los administrados en forma exógena, consecuentemente el suero se torna hiperlipémico, todo esto está asociado con un incremento importante de la producción de lactato/piruvato, los niveles de acetoacetato se incrementan para posteriormente descender conforme el SDOM progresa mientras que hay un incremento en los niveles de beta hidroxibutirato, y el ratio Beta hidroxibutirato/acetoacetato por lo tanto se incrementa hasta la muerte del paciente y momentos antes cae precipitadamente. (85b)(fig,13)

Los niveles de glicerol aumentan así como la síntesis de triglicéridos hepáticos, llevando el coeficiente respiratorio a niveles hasta de 1.0 y a una disminución de la actividad de la lipoprotein-lipasa en músculo y grasas.

La síntesis total y hepática de proteínas aumenta así como el catabolismo neto y hay un incremento marcado de la movilización de aminoácidos de los músculos y de los depósitos viscerales y por tanto, la oxidación total de los aminoácidos aumenta paralelo a la demanda de la síntesis de proteínas, elevándose los niveles de piruvato, alanina y lactato, la alanina se libera directamente del músculo con un componente importante que se deriva de la oxidación de los aminoácidos, especialmente los de cadena ramificada, hay un incremento similar de la glutamina en mayor proporción y que después parece convertirse a alanina en el intestino o ser utilizado para la excreción de amonio por el riñón, conforme el evento avanza hacia la muerte, el autocatabolismo aumenta, la urogenénesis se compromete y el apoyo exógeno ya no es útil, la síntesis total de proteínas hepáticas y corporales disminuye y el catabolismo neto se incrementa.(65) Los niveles de leucina isoleucina y valina se incrementan significativamente (85c)(85d)

Los niveles plasmáticos de la mayoría de los aminoácidos se aumentan, particularmente la fenilalanina, tirosina, metionina, treonina, prolina (8) y otros como ornitina, arginina, aspartato,

glutamato, también se elevan así como el amonio y conforme el paciente avanza hacia la muerte paralelamente al aumento de los aminoácidos los niveles de urea urinaria se incrementan(85^a)
 Los aminoácidos treonina y metionina así como el ácido aminobutírico (ABU) se elevan conforme el SDOM se establece y se eleva también el ratio ABU/leucina por incremento del primero.(85^a)

El establecimiento de la FOM por lo tanto se asocia a diversas anomalías en los sustratos del plasma, niveles de glucosa, grasas y aminoácidos.

En los pocos pacientes que sobreviven a este síndrome los niveles de los sustratos en el plasma retornan a la normalidad en la mayoría de los pacientes sin embargo cuando estos fallecen todos los niveles están importantemente elevados excepto tal vez las cetonas y la glucosa que en el último momento cae(85c)

El soporte nutricional que un paciente recibe tiene influencia en los niveles de los sustratos plasmáticos, si al paciente se le está administrando albúmina sin aminoácidos hay cambios en los niveles de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) como la isoleucina que provoca una variación en la relación Isoleucina/leucina (85e) y cuando se administran estos aminoácidos hay un aumento importante en los niveles plasmáticos de los mismos siendo los más afectados glicina, alanina, lactato, piruvato, y los aminoácidos aromáticos como octopamina, teniendo más efecto en los sobrevivientes que en los no sobrevivientes (85c), también hay una profunda influencia en los niveles de prealbúmina, ceruloplasmina, y proteína fijadora de retinol pero con poco efecto en los pacientes no sobrevivientes(85f) existe una fuerte correlación en el tiempo en que se desarrolla el balance y el desbalance metabólico en el SDOM relacionado a dos AA especialmente a la Prolina, el cual es metabolizado por el hígado y no por el músculo y se incrementa rápidamente en forma exponencial poco antes de la muerte. (85g) Conforme la prolina se eleva las RPT y el VO₂ disminuyen en una forma también exponencial (**fig 13**) hay un aumento en los niveles de lactato y piruvato pero manteniendo la relación lactato/piruvato adecuada, en el camino hepático de degradación la prolina es convertida en un intermediario que entra en equilibrio con la ornitina y el glutamato, este último es convertido en alfa cetoglutarato por acción de la glutamato deshidrogenasa que le permite entrar en el ciclo de Krebs para producir amonio y por lo tanto el glutamato se eleva importantemente antes de la muerte.

La Treonina y la Metionina también son catabolizadas en el hígado, inicialmente se convierten en alfa cetobutirato, este intermediario se oxida y se convierte en ácido aminobutírico por la adhesión de una molécula de amonio, como consecuencia los niveles de treonina, metionina, ácido aminobutírico y amonio se incrementan.(85c)

Otros estudios en el paciente séptico han demostrado un incremento en la glucosa con un gran flujo hacia la sangre. (85h)(85i) Al principio de la falla orgánica el glucagón y la insulina se elevan, menos esta última, lo que incrementa la relación insulina/glucagón, (85c) este fenómeno ocurre paralelamente al incremento de la glucosa y de los ácidos grasos con niveles bajos de insulina que impiden un buen metabolismo de la glucosa. Los niveles de cortisol parecen ser independientes del estado séptico y solo responden al estado de estrés lo cual analizaremos al referirnos a la respuesta neuroendocrina.(85^a)

Respuesta hemodinámica:

Es conveniente entender que en este estado de catabolia existen muchas variantes metabólicas y obligadamente se asocia a una serie de respuestas fisiológicas compensadoras que se ponen

en juego independientemente si el proceso se inicio a través de una infección o no. Siegel, (85) refiere que en la mayoría de los pacientes con alteraciones nutricionales y pérdida de la dependencia normal de aminoácidos de cadena ramificada circulantes y los aminoácidos transportadores de NH_3 , hay una serie de alteraciones en relación al consumo de O_2 y todo lo relacionado con el intento de mantener el metabolismo aeróbico muscular incluyendo especialmente la respuesta miocárdica, que en un principio se manifiesta por un estado hiperdinámico, mencionado que en forma general esto es secundario a un proceso séptico y los clasifica en estadios A-B-C-D. (85)

Esta clasificación tiene como uno de los aspectos más importantes el estudio de las trayectorias fisiológicas correlacionadas con la magnitud y la naturaleza de la adecuación metabólica y hemodinámica. De acuerdo con Cerra (85^a) estos estudios están en relación con la respuesta fisiológica y mediante técnicas de agrupamiento de datos en diversos estados patológicos que han llevado al SDOM se clasifican en cuatro estadios prototipos de la respuesta al estrés. El estadio A representa la respuesta d

TRAUMATISMO ESTADIO A-B

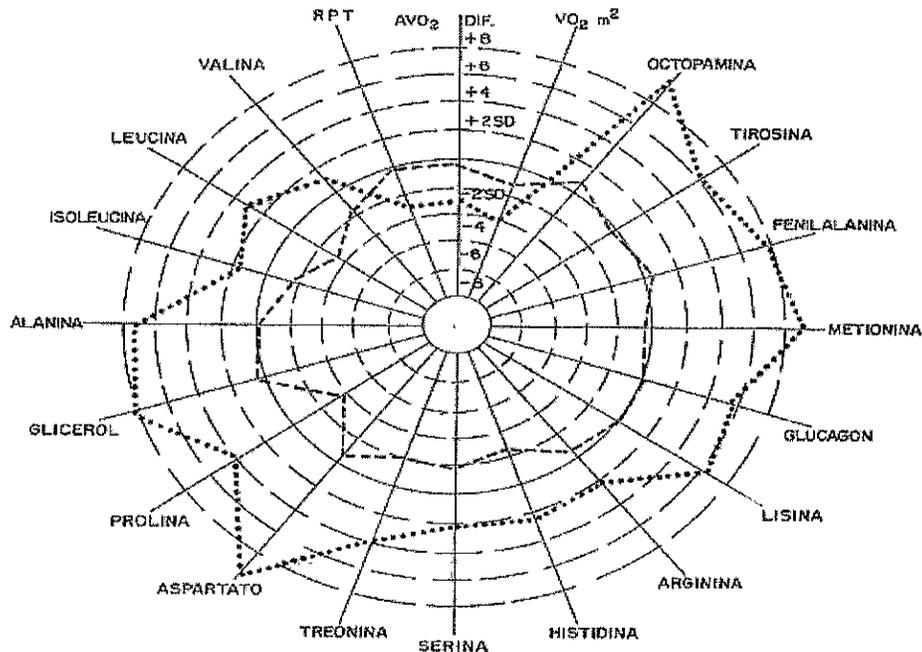


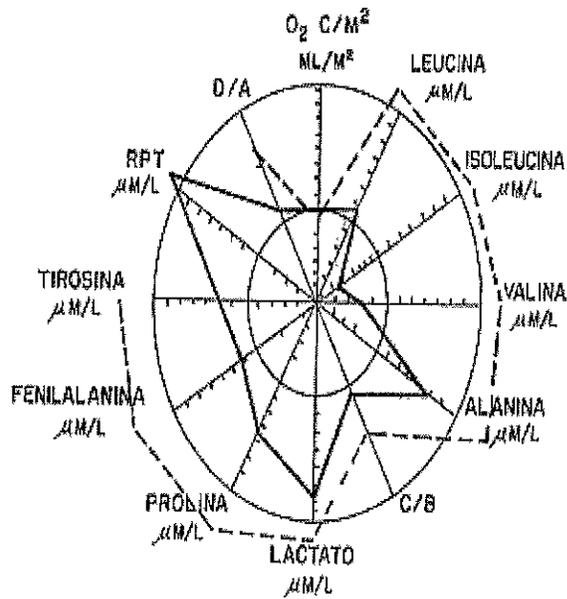
FIGURA 13. Relación existente entre algunos aminoácidos séricos glicerol-glucagon y algunos patrones hemodinámicos y de oxigenación en los estadios sépticos A y B. Durante la respuesta inicial en SDOM en un grupo de pacientes traumatizados. Modificado de Cerra FB, Siegel JB, Border JR, Surgery1979;86:409

-----ESTADIO SEPTICO A

.....ESTADIO SPTICO B

MUERTE POR SEPSIS

AMINOGRAMA



LIPOGRAMA

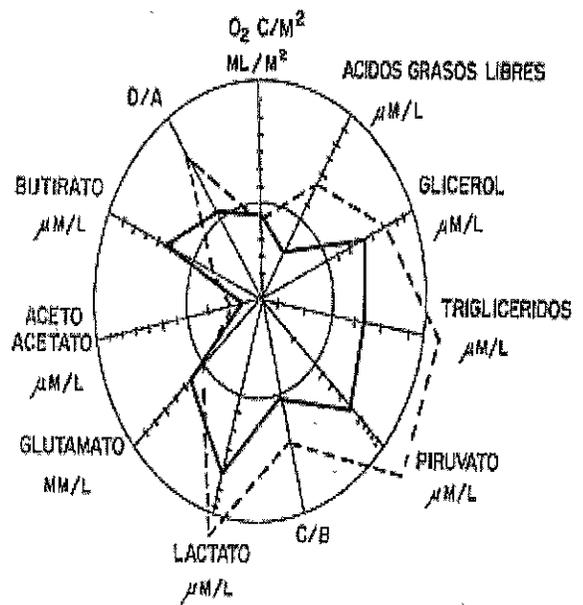


FIGURA 14. Relación existente entre algunos aminoácidos séricos glicerol-glucacón y algunos patrones hemodinámicos y de oxigenación en los estadios sépticos A y B. Durante la respuesta inicial en SDOM en un grupo de pacientes traumatizados. Triumph RA Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia. Ed Williams and Wilkins, Baltimore 1982 p 261-267.

un estres severo como cirugia o trauma este estadio consiste en un incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardiaco, una disminución en la contractilidad miocárdica y del promedio de tiempo de tránsito pulmonar así como en la fracción de eyección cardiaca, el tono vascular permanece estable y las diferencias A-VO₂ están normales o ligeramente disminuidas y el consumo de O₂ (VO₂) esta por lo tanto incrementado .

El estadio B representa un estado de desbalance del tono vascular caracterizado por una marcada elevación del gasto cardiaco y una reducción en las resistencias perifericas totales (RPT) desproporcionadas al incremento del flujo y con un estrechamiento o reducción de las diferencias A-VO₂, el resultado es una absoluta reducción en el VO₂ aunque esto parece no estar relacionado con alteraciones en el fenómeno de la perfusión sino con la dependencia patológica de DO₂/VO₂ (ver delante) y en este punto una acidosis metabólica se hace presente. El estadio C representa un deterioro progresivo de todos los órganos pero predominantemente de la falla pulmonar que no responde a apoyo externo y todo ello se agrega al estadio B generando una acidosis mixta.

El estadio D representa el extremo opuesto del A y es el prototipo de la falla cardiogénica donde hay un bajo gasto cardiaco, RPT elevadas ampliación de las diferencias A-VO₂ y todo ello generado por defectos en la perfusión y con una contractilidad miocardiaca muy reducida.(85^a)

Consecuentemente el estado fisiologico existente del paciente puede ser definido precisamente y categorizado como un estado al cual el paciente se acerca más tomando en cuenta el rango de distancia en un estadio D relativo a un estadio A y así poder establecer entre el rango D/A una medida de adecuación cardiovascular. De la misma forma la relación existente entre el estadio B caracterizado por insuficiencia metabólica y el estadio C caracterizado por insuficiencia respiratoria, establecen un rango C/B de adecuación de balance metabólico y respiratorio.(85^a)

Esta relación se demuestra en las **figura 13 y 14** y muestra además los patrones de las anomalías de los aminoácidos de cadena ramificada, los metabolitos de la glucosa las hormonas reguladoras y ácidos grasos, así como algunos parámetros de función cardiovascular y de oxigenación todo esto no muestra la respuesta adaptativa del sistema cardiovascular al estado metabólico alterado y la diferencia fisiológica más importante es el O₂CI que refleja el mecanismo adaptativo a un impedimento severo del metabolismo oxidativo y este será más significativo cuanto más se analicen los patrones de las concentraciones plasmáticas de los substratos metabólicos. No es factible desde el punto de vista práctico al menos en nuestro medio realizar continuamente determinación de aminogramas o lipogramas en el paciente con SDOM pero el análisis de dicha situación nos da una idea de la alteración metabólica que se esta sucediendo y que como ya mencionamos en nuestros pacientes se presenta con un estado hiperglicémico y de hipertrigliceridemia continuo y puede orientarnos a darnos cuenta en que momento una respuesta balanceada de un estado A se proyecta a un desbalance en el estado B mostrando en esta transición alteraciones en el O₂CI con un avance gradual a los estado C y D que son como ya analizamos básicamente de alteración hemodinámica.(86)

La relación de hidroxibutirato y acetoacetato disminuye y la falla hepática parece ser el órgano que domina el cuadro que más contribuye a la mortalidad siendo en este punto cuando se establece la transición al síndrome clínico de falla orgánica múltiple, en esta transición ocurren varias situaciones que se definen por un curso incontrolable, hay un déficit persistente del transporte de O₂ y se agrava la desnutrición preexistente o se inicia el desarrollo de un desnutrición,

se acentúa la falla hepática si la hay o se genera ésta asociada a inmunosupresión, hay un período prolongado de choque circulatorio que precede a la sepsis o se asocia a ella. Los cambios en la fisiología reflejan los cambios en el metabolismo y estos cambios están influenciados por el sistema de mediadores y la influencia indirecta de las demandas metabólicas celulares incrementadas impuestas por la respuesta metabólica sistémica (65) el resultado final común es una hiperglicemia que es relativamente refractaria al uso de insulina externa, los niveles de lactato se elevan ligeramente en proporción directa al piruvato excepto que existan defectos de perfusión que lleven al choque. Los cuerpos cetónicos en sangre se elevan rápidamente pero permanecen bajos en el SDOM y SRIS comparados con la desnutrición, inicialmente la lipólisis es estimulada y la lipogénesis disminuye, la oxidación de los triglicéridos de cadena larga y media también se incrementan, conforme el SDOM progresa hasta un estado terminal, la lipogénesis hepática se ha incrementado con una importante liberación de lipoproteínas de baja densidad y el aclaramiento de triglicérido también disminuye siendo la manifestación clínica más comúnmente observada la hipertrigliceridemia y elevación de otros ácidos grasos (81) (fig.14).

Esta situación la hemos observado continuamente en nuestros pacientes de la unidad de cuidados intensivos y es una determinante que nos orienta a continuar con el apoyo nutricional o suspenderlo así como el manejo de insulina o modificaciones en la concentración o en el tipo de NPT.(18)(81)

Respuesta en el gasto energético:

El gasto energético elevado que ocurre después de la lesión está asociado a factores humorales, que actúan en diferentes órganos y contribuyen al incremento en la secreción de insulina, conversión de la glucosa, y liberación de ácidos grasos libres, así como diversos efectos fisiológicos como aumento de la frecuencia cardíaca, y trabajo miocárdico, ya analizados, estos factores también interactúan con los factores tisulares circulantes funcionando como pirógenos (82) a nivel del hipotálamo para incrementar la temperatura y hacer presente la fiebre. (83) Existiendo una necesidad de gasto metabólico que va a variar según la patología desde el 70% en pacientes con quemaduras graves, hasta 5% en pacientes postoperados en cirugía electiva

El grado de cambios en el gasto energético varía con la extensión y tipo de lesión, por ejemplo el postoperado en cirugía electiva tiene muy poco efecto en el gasto metabólico hasta de menos del 5%, pero el trauma severo incrementa importantemente el gasto metabólico hasta por arriba del 50% y las lesiones por quemadura pueden aumentar hasta el doble o el triple del gasto energético dependiendo del grado y la extensión y los procesos sépticos elevan el gasto metabólico hasta por arriba del 30-35% (84) (fig.15)

Figura 15.

FALLA ORGANICA MULTIPLE PORCENTAJE DE CAMBIOS METABOLICOS

SEGÚN LA PATOLOGÍA

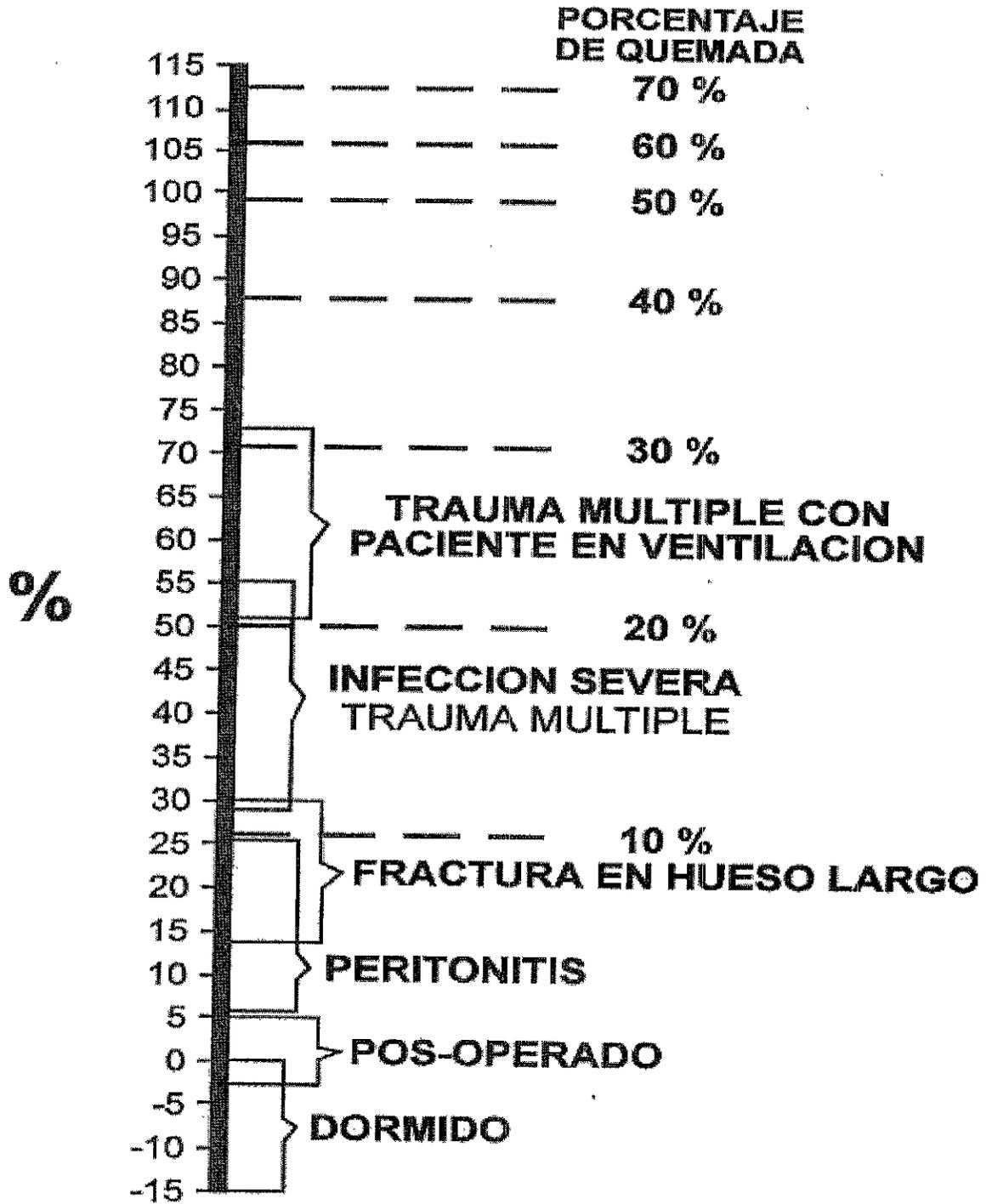


TABLA X

FALLA ORGANICA MULTIPLE RESPUESTA METABOLICA AL ESTRES

***SE INSTALA 3-4 DIAS DESPUES DE LA LESION**

***GENERALMENTE HAY UN FOCO SEPTICO O DAÑO PULMONAR**

***PUEDE PERSISTIR POR 2-3 SEMANAS**

***HAY MORTALIDAD 45-50%**

***HAY UN FACTOR DESENCADENANTE DE UNA INFLAMACION MALIGNA, QUE
PROLONGA UN HIPERMETABOLISMO 8-10 DIAS**

***DEFICIT DE PERFUSION**

***SEVEROS EPISODIOS DE SEPSIS**

***SEVEROS EPISODIOS DE INFLAMACION**

**Perspectives in critical care
Frank B. Cerra 1986.**

La tabla X muestra la secuencia habitual en la respuesta metabólica al estrés así como los episodios concomitantes que se desarrollan durante la instalación de la falla orgánica múltiple.

RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL ESTRES EN EL SDOM

Los sistemas de regulación aguda neuroendócrina pueden dividirse en aquellos que movilizan energía y sintetizan substratos, la llamada fase catabólica y aquellos que depositan energía y sintetizan substrato, la llamada fase anabólica.

El sistema neuroendócrino para la catabolia esta compuesto por el núcleo ventromedial del hipotálamo, hormona de crecimiento, hormona adenocorticotrópica y los glucocorticoides, el sistema nervioso simpático, la epinefrina y el glucagon.(90)(91)(92).

El sistema neuroendócrino para la anabolia esta compuesto por el núcleo ventrolateral del hipotálamo, el sistema nervioso parasimpático y la insulina.(93) La hormona del crecimiento se enlista dentro del sistema catabólico debido a su actividad directa aguda en la movilización de grasas y porque tiene una actividad anabólica, mas bien crónica cuyos componentes son los productos del metabolismo hepático de la hormona de crecimiento llamada somatomedina, la secreción de insulina, y algunas acciones de la hormona del crecimiento per se.

La movilización o depósito de energía es un producto del balance entre el sistema neuroendócrino anabólico y el catabólico en cada órgano por separado y esto tiene muchas intersecciones e interrelaciones, bajo condiciones normales esta interrelación está determinada por los niveles de glucosa y tal vez de algunos aminoácidos, y bajo circunstancias anormales el sistema catabólico neuroendócrino e indirectamente el sistema anabólico son modulados por diversos factores, además de los niveles plasmáticos de glucosa, tales como: la hipotermia, la hipotermia, ansiedad, hipotensión arterial, hipertensión, hipoxia, y la hipoosmolaridad.(94)(95)

Todos estos estímulos tienen una representación hipotalámica adyacente al núcleo ventromedial y trayectos de fibras anatómicas que interconectan estos núcleos, también está claro que la estimulación eléctrica directa de los núcleos ventromediales producen un estado catabólico. El núcleo ventromedial también actúa como sensor de glucosa y tiene vasos sanguíneos responsables del control simpático en contraste con el resto del cerebro.(96) Por lo tanto es probable que la función del núcleo ventromedial sea modulada por receptores de glucosa, baroreceptores, quimiorreceptores, termorreceptores, y osmoreceptores y por la percepción cortical de ansiedad y dolor a través del sistema límbico (95)

En 1942 Cuthberston definió dos fases de la respuesta metabólica: la fase Ebb, o de choque y la fase de reflujó, la primera representa el período de choque o de disminución de la perfusión periférica y ocurre inmediatamente después de la lesión y se mantiene durante las primeras horas, esta alteración va acompañada de una disminución del metabolismo y de la producción de energía y se manifiesta por una caída en el consumo de oxígeno y producción de calor, ésta fase persiste hasta por tres días y posteriormente se instala la segunda fase de reflujó en donde se inicia un estado de hipermetabolismo.(97) **(Fig.16).**

**FALLA ORGANICA MULTIPLE
RESPUESTA ORGANICA AL ESTRES**

CUTHBERSTON 1942

RESPUESTA METABOLICA

DOS FASES

**I FLUJO - II REFLUJO
O CHOQUE**

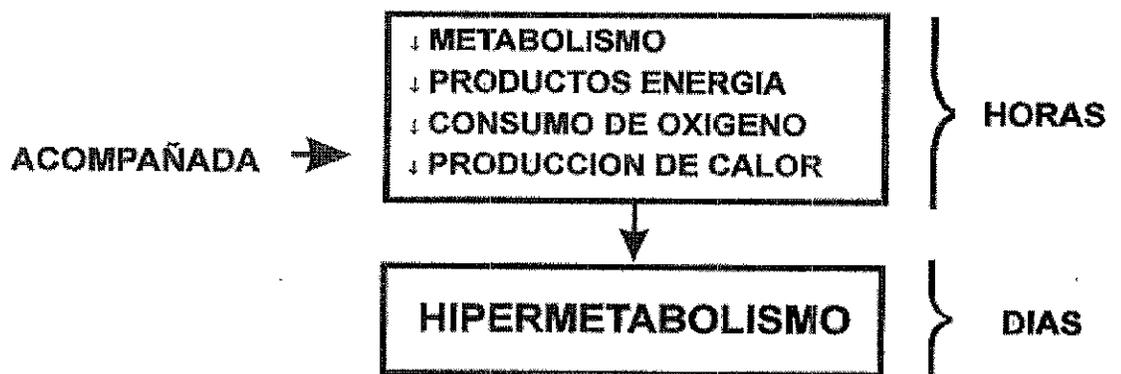


FIGURA 16. Las fases de respuesta metabólica descrita por Cuthberston. Fase Ebb o de choque en donde hay disminución de la perfusión periférica y ocurre inmediatamente después de la lesión y posteriormente se instala la fase de reflujo caracterizada por un estado de hipermetabolismo. Anaesth Clin North Am 1988;6:1-2.

Para la segunda fase o fase de reflujo, que fue descrita por Stoner en 1961.(98) pero ya demostrada por Moore en 1953, (97) se le dividió a su vez en dos fases: un estado catabólico, y un estado anabólico, el estado catabólico es temprano y esta mediado por hormonas adrenocorticotrópicas y catecolaminas, la secreción de catecolaminas domina durante los primeros minutos, mientras que la secreción máxima de cortisol ocurre después de 12 a 24 hrs.

Este período se caracteriza por incremento en el consumo de energía, aumento de la temperatura y producción de calor y va acompañado de un balance nitrogenado negativo, dura de dos hasta cinco días y puede llegar hasta un tercer estado llamado de necrobiosis en donde el índice de extracción de O₂ (EO₂) disminuye hasta por abajo del 24% (97)(84) (Fig.17)

FALLA ORGANICA MULTIPLE
RESPUESTA ORGANICA AL ESTRES

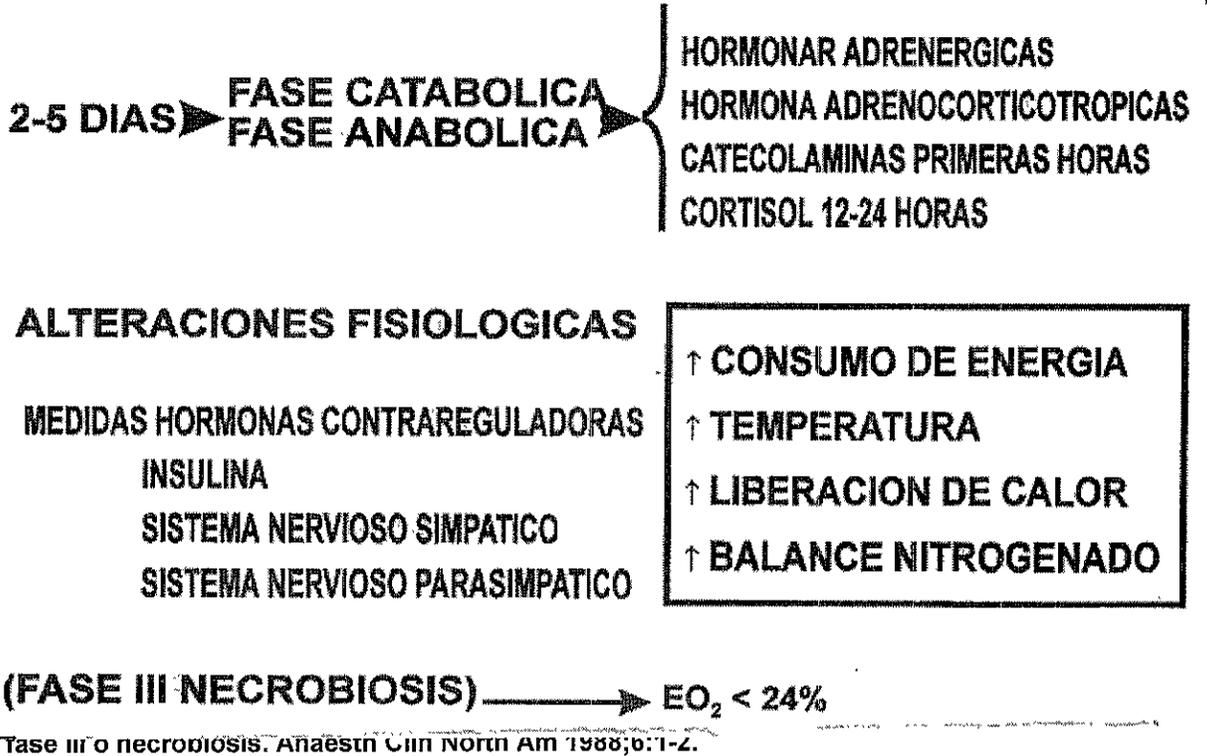


FIGURA 17 . respuesta orgánica al estrés. La fase de reflujo se divide en estado catabólico que está mediado por hormonas adrenocorticotrópicas y catecolaminas y la fase anabólica cuando dejan de secretarse las hormonas, puede suceder de cinco a varios meses después. Si el estímulo persiste durante el estado catabólico puede pasar a la fase II o necrobiosis. Anaesth Clin North Am 1988;6:1-2.

Las alteraciones fisiológicas se refieren a un aumento en la secreción de hormonas contrareguladoras y a una disminución en la secreción y respuesta a la insulina, por lo tanto hay un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y una disminución en la actividad del sistema nervioso parasimpático. En general la secreción de hormonas adrenales regresa a la normalidad en dos a cinco días pero en ocasiones se mantiene anormal hasta por semanas, esta es la llamada fase de retirada de los corticoides y termina en el punto de regreso de la enfermedad hasta que finalmente alcanza el estado de anabolía nuevamente, lo que puede

sucedir hasta varios meses después. Esta actividad endócrina influirá en diversas áreas corporales como son el control y balance hidroelectrolítico, alteraciones hemodinámicas, consumo de O₂, metabolismo energético, y composición corporal etc.(97)

Para entender este proceso dividiremos la respuesta neuroendócrina en dos ramas, la aferente y la eferente considerando que esta separación sólo es artificial ya que la respuesta en general tiende a ser de retroalimentación y produce ciclos de reacción y contrarreacción, así pues el estímulo aferente es recibido por el sistema nervioso central a través de los quimiorreceptores y barorreceptores para lo cual el área que los contiene debe de estar íntegra y una vez que se ha percibido el estímulo se manifiesta la respuesta neuroendócrina, donde el hipotálamo tiene un papel preponderante y esto explica porque existe una diferente respuesta neuroendócrina a la administración de algunos anestésicos, posiblemente debido a sus efectos en la comunicación corticohipotálamica (97)

La secreción de hormona liberadora de gonadotropina así como el factor liberador de corticotropina esta inhibido a nivel del hipotálamo por la influencia de opiáceos, en consecuencia los niveles de hormona luteinizante, folículo estimulante, hormona adrenocorticotrópica, y las beta endorfinas disminuyen, y las concentraciones de testosterona y cortisol también disminuyen, la hormona estimulante del tiroides parece no afectarse, al menos en humanos. Por otro lado los opiáceos parecen elevar los niveles de prolactina, y hormona del crecimiento tal vez reduciendo la inhibición dopaminérgica de su liberación.(99) Esto es importante considerando que dentro de nuestra unidad la mayoría de los pacientes se encuentran con algún tipo de anestesia o sedación y la respuesta neuroendócrina se puede ver modificada durante el desarrollo del SDOM.

Por otro lado casi todos los pacientes cursan con trastornos de la perfusión como causa o consecuencia de la falla orgánica y sabemos que la hemorragia o el secuestro de líquidos en un tercer espacio son razón suficiente para la pérdida de líquidos corporales. La hipotensión causa estímulo a los receptores en la aurícula derecha y a los receptores de alta presión de las arterias carótida y aorta, inhibiendo la liberación de muchas hormonas así como la acción central del sistema nervioso simpático, la actividad de barorreceptores se incrementa cuando el gasto cardiaco disminuye debido a una depleción del volumen circulante, y esto produce un aumento en la liberación de hormonas tales como la vasopresina, la hormona adenocorticotropica (ACTH), la hormona del crecimiento, así como un incremento en la secreción de epinefrina, norepinefrina, renina y glucagon (97) **(tabla XI)**

FALLA ORGANICA MULTIPLE

RESPUESTA ORGANICA AL ESTRES

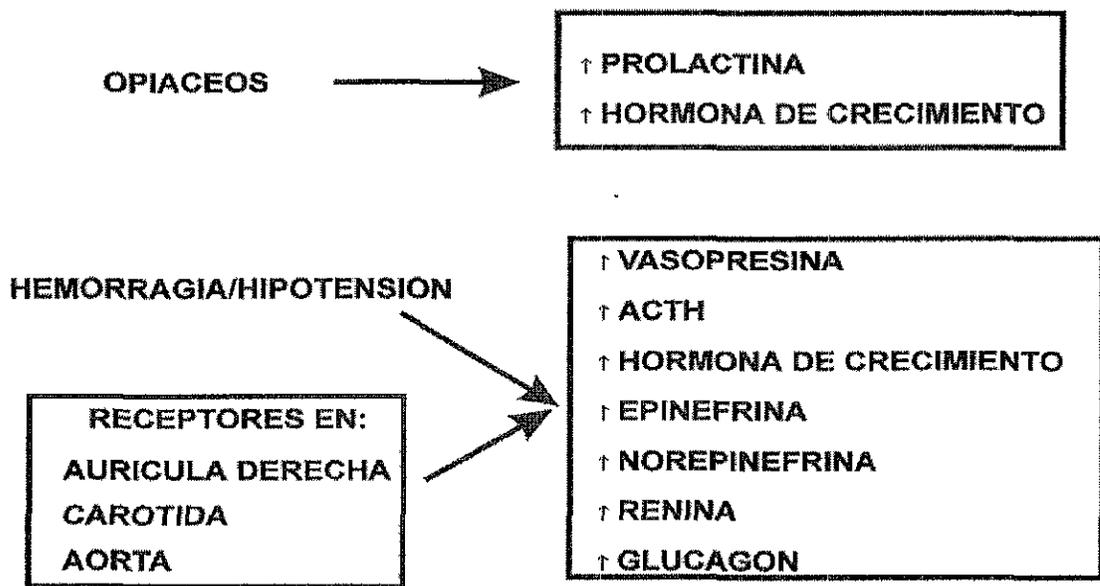


TABLA XI Los opiáceos elevan niveles de prolactina y hormona del crecimiento. Hormonas liberadas por efectos de receptores en arícula derecha, carótida y aorta durante la hipotensión.

La pérdida excesiva de calor en el trauma o el estrés es típica durante la hipovolemia y la hemorragia, se presenta entonces una vasoconstricción periférica para mantener el calor, especialmente durante la sepsis y paradójicamente se presenta elevación de la temperatura lo que va a producir un incremento en la liberación de ACTH, corticoides y vasopresina. Las variaciones en el contenido de oxígeno, dióxido de carbono, hidrogeno, potasio, son detectados por los quimiorreceptores localizados en los cuerpos carotídeos y aórticos y éstos receptores inducen cambios endócrinos así como las respuesta cardiopulmonar.(97)

Aunque se ha discutido separadamente la percepción del estrés lleva a la suma de los estímulos aferentes que deben ser integrados en el sistema nervioso central y esto resulta en una respuesta humoral balanceada que corresponde a la intensidad del estímulo, la forma

específica mediante la cual los episodios de estrés son capaces de sobrecargar la regulación endocrina de retroalimentación se desconocen.(97)

Por cuanto se refiere a la respuesta neuroendócrina eferente, ésta se procesa después de recibir la información en el sistema nervioso central como consecuencia del estado de estrés a través del hipotálamo definiéndose mediante dos vías; el eje hipotálamo-pituitaria y el eje adrenal-autonómico, este último tiende a ser inmediato comparado con el primero, y debe insistirse que el sistema nervioso autónomo que se compone de fibras simpáticas y parasimpáticas también recibe información de otras áreas además del hipotálamo. El incremento de la actividad neural en el sistema nervioso central y periférico crea un nuevo balance intercambiando la respuesta simpática y la parasimpática, liberando neurotransmisores por un lado y por otro elevando los niveles de catecolaminas circulantes desde la médula adrenal, lo cual genera una fuerte respuesta adrenérgica.

El hipotálamo se encuentra en comunicación directa o indirecta con todas las áreas del sistema nervioso central autónomo y control con la pituitaria, las hormonas de la pituitaria posterior se sintetizan en los núcleos supraópticos y supraventriculares y viajan hacia abajo por el tuber **cinereum** y se almacenan en ella liberando factores que afectan la pituitaria la primera que pretende mantener el flujo sanguíneo y proporcionar energía a los órganos vitales la cual es una fase inmediata, esta se expresa mediante la liberación de e diferentes hormonas durante el periodo de estrés y esto implica liberación de catecolaminas, HAD, renina y aldosterona, y la segunda fase donde el metabolismo se ve afectado por la secreción de hormonas contrarreguladoras y la disminución de secreción y acción de la insulina, el propósito final parece ser la utilización adecuada de los ácidos grasos libres y movilización de la glucosa y las grasas resultando en un incremento de los niveles de glicemia en sangre y ácidos grasos, incremento de la gluconeogénesis por el hígado, así como lipólisis de la grasa de los tejidos, se establece un estado de hipermetabolismo con una relativa resistencia a la insulina que se refleja en un aumento en la cetona y lactato.(97) **(tabla XII)**

En un estudio realizado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, observamos a un grupo de 14 pacientes en forma prospectiva, transversal, a quienes se les tomó un perfil hormonal (ACTH, cortisol, prolactina, TSH, T3 y T4), todos estos niños se encontraban en condiciones de estrés y ameritaron asistencia ventilatoria. El perfil fue tomado antes de iniciar la analgesia y sedación y 24 hrs después. Los niveles hormonales reportados al inicio estuvieron dentro de límites normales. Los niveles de T3, T4 y TSH se encontraron aumentados en un 24.2%, 25% y 37% respectivamente y después de aplicar analgesia y sedación, la ACTH, cortisol y prolactina disminuyeron en un 26.2%, 25% y 21% respectivamente mejorando las manifestaciones propias de la respuesta neuroendócrina como la hiperglicemia, resistencia a la insulina, lipólisis y catabolismo proteico. Es indudable que la sedación y analgesia de los pacientes nos modifica el estado neuroendocrino al estrés y de esto depende en gran medida las determinaciones terapéuticas y nutricionales que tomemos en los pacientes con SDOM.(97b)

**FALLA ORGANICA MULTIPLE
RESPUESTA ORGANICA AL ESTRES**

**RESPUESTA
NEURO
ENDOCRINA**

**MANTENIMIENTO DE FLUJO
SANGUINEO (CATEOLAMINAS)
SOPORTE DE ENERGIA A ORGANOS
VITALES
ALTERACIONES METABOLICAS
(LIBERACION DE HORMONAS)
MOVILIZACION DE GLUCOSA Y
GRASAS, INCREMENTANDO SU
UTILIZACION
↑GLUCONEOGENESIS
↑LIPOSIS
↑INSULINA (RESISTENCIA
CREATIVA) DE CETONAS Y
LACTATO**

TABLA XII Respuesta neuroendócrina: papel del hipotálamo para establecer un estado de hipermetabolismo con resistencia a la insulina, aumento de cetonas y lactato.

LOS MEDIADORES Y LA RESPUESTA INMUNE:

Además de la respuesta hormonal clásica al estado de estrés existe una respuesta simultánea de inducción de mediadores inflamatorios,(101) investigaciones recientes en la purificación de proteínas y clonación molecular han contribuido a comprender mejor las sustancias protagonistas en la reacción aguda de respuesta del huésped y de acuerdo a esto se han identificado una serie de péptidos específicos de vida corta que se sabe actúan induciendo la respuesta de fase aguda, (103) por supuesto que esta respuesta a la inflamación sistémica dependerá de la habilidad del huésped para reconocer las sustancias extrañas dentro de la sangre o de los tejidos, y aunque esta reacción pretende neutralizar los microorganismos y sus productos tóxicos para facilitar la eliminación bacteriana en su caso, el huésped tiene que pagar un precio en donde los tejidos resultarán dañados. Por muchos años se penso que la bacteria o sus componentes de pared (por ejem. endotoxinas de las bacterias gram negativas o complejos de ácido peptidoglicano en la bacteria gram positiva) eran responsables de los efectos tóxicos en los tejidos, sin embargo evidencias posteriores demostraron que la mayoría de los efectos fisiológicos eran mediados por una interacción de complejos de citocinas proinflamatorias activadas en respuesta a los componentes bacterianos en el compartimento vascular, reconociendo que la activación del macrófago y la liberación de citocinas por éste, producen un síndrome prácticamente indistinguible de la respuesta generada por una infección severa sistémica, todas estas citocinas son pleiotrópicas y tienen diversas y múltiples acciones biológicas, y su acción dependerá del tipo de célula que la produjo, de la célula cabe destacar el factor de necrosis tumoral (FNT), este termino se introdujo para describir una proteína seria producida a raíz de infecciones bacterianas y capaz de causar necrosis hemorrágica de tumores en animales experimentales.(112) (113)(114)(115) Este polipéptido hormonal, llamado también caquectina es sintetizado por diversas células además del macrófago y depende de varios tipos de estímulos como las endotoxinas, las exotoxinas bacterianas, por partículas vírales, por otras citocinas como la IL-1,(junto con esta ultima ambas citocinas poseen actividad sinérgica) y por el ayuno, se le han identificado dos componentes: el llamado alfa o caquectina por su gran similitud con una proteína llamada caquectina, inicialmente aislada en ratones y conejos con **tripanosomiásis** liberada por el macrófago y la porción beta o linfotoxina, derivada del linfocito T activado, estas proteínas pueden modular las propiedades del endotelio vascular, la producción de otras citocinas, estimular la actividad viral de las células, estimular la osteólisis, la angiogénesis y la proliferación de linfoblastos (102). Representa probablemente el principal factor mediador de lesiones en los procesos inflamatorios y es el responsable mas importante en el desarrollo de la caquexia y de las alteraciones metabólicas como hipertriglicéridemia que se observa en las sepsis grave y SDOM, tiene una amplia distribución entre órganos como blanco a donde actuaran y tendrán efectos en el metabolismo intermedio movilizando substratos, en la cicatrización de heridas, en el sistema cardiovascular etc.

Interleucinas:

El papel primario de las citocinas era el de mantener la homeostásis inmunológica, hoy se sabe que tienen muchas otras funciones. La familia de las citocinas que son proteínas, incluye a todas las interleucinas (IL), al factor estimulante de colonias (CFS), y a los interferones (IFNS) (107). En general todas las citocinas son producidas por los macrófagos, células endoteliales y muchos otros elementos celulares en respuesta a la exposición de los productos bacterianos (104). La interleucina -2 (IL-2) fue la primera de las nuevas hormonas inmunológicas que se descubrió y caracterizó. Ahora ya se han identificado aproximadamente 15 interleucinas. A pesar de que la IL-2 desempeña un papel fundamental en la generación de una respuesta inmune eficaz, su reconocimiento como una hormona inmunológica no fue inmediato y se pensaba que la estimulación proliferativa dependía directamente del antígeno, hoy se sabe que el mecanismo es indirecto, que cuando el antígeno entra en el cuerpo es ingerido por los macrófagos y las células B y tras digerir el antígeno presentan segmentos cortos de moléculas antigénicas en sus superficies celulares. La mayoría de las células T del cuerpo no reconocen a los antígenos expuestos, pero algunos portan receptores de antígenos que se unen a los antígenos presentados, estimulando a las células. A continuación las células T estimuladas se convierten en productoras autónomas de IL-2 que segregan al medio, estimulando de forma autocrina la proliferación de las propias células T que reaccionan al estímulo antigénico. Mientras se produce la respuesta inmune, el antígeno desaparece gradualmente del cuerpo y las células T que reaccionan frente a dicho antígeno dejan de recibir las señales procedentes de los receptores antigénicos.(102)

En consecuencia el número de receptores de IL-2 disminuye de forma paulatina y eventualmente cesa la proliferación del clon celular. De alguna manera una porción de estas células T permanece como población de memoria del sistema autoinmune, y se sabe que la IL-2 no actúa solo sobre células T sino también sobre alguna subpoblación de células B y sobre una variedad de células citotóxicas de tipo NK (natural Killer o células asesinas naturales que constituyen aproximadamente el 10% del total de la población de linfocitos circulantes) sobre las células LAK (Lymphokine activated Killers) y las TIL (Tumor infiltrating lymphocytes).

La aplicación de este concepto de hormona y receptor al sistema inmune ha cambiado radicalmente los modelos tradicionales de regulación inmunológica. La inmunología celular había sostenido con anterioridad que los macrófagos, células B y células T se comunicaban entre sí exclusivamente mediante contactos íntimos, hoy se sabe que la IL-2 y otros factores solubles así como otras interleucinas y los factores estimuladores de colonias o CSF, modulan la proliferación y la maduración de células precursoras de la sangre y sobre todo de granulocitos y macrófagos y la expresión de los receptores de estos factores determinan en gran parte cuales son las células que participan en la respuesta inmune. También se han descrito formas circulantes de receptores IL-2, y su utilización clínica, así como el desarrollo de antagonistas de esta hormona.

La interleucina -1 (IL-1) fue la primera sustancia inmunoreguladora en recibir el nombre de interleucina y juega un papel importante en la cascada de citocinas que desencadenan su respuesta ante cualquier agresión antigénica, infecciosa, inflamatoria y al complejo síndrome de shock y falla orgánica múltiple (tabla XIII). La IL-1 es un polipéptido con múltiples actividades metabólicas, endocrinas, inmunológicas y hematológicas e inicialmente fue descrita en 1972 como un factor activador de linfocitos con dos formas moleculares; alfa y beta, con propiedades biológicas muy parecidas y compartiendo un receptor común. La interleucina (IL-1), parece ser liberada en forma paralela o en respuesta a la secreción de factor de necrosis tumoral (II6a). La IL-1 es producida por muchos tipos celulares distintos, pero la célula productora más importante durante la estimulación antigénica es el macrófago, otras células que pueden producir IL-1 incluyen: neutrófilos, células NK, linfocitos B y T, astrocitos de Sistema nervioso central (SNC), fibroblastos, células de Langerhans, keratinocitos, células endoteliales y del músculo liso y casi todas las células nucleadas.(fig 18.)

**TABLA XIII
FALLA ORGANICA MULTIPLE
LA INTERLEUCINA 1 (IL-1)**

***EXPRESION DE RECEPTORES: ENDOTELIO Y LEUCOCITO**

***ADHESION CELULAR**

***SINTESIS DE TxA2, PAF, TNF E INTERLEUCINA 1**

***BASOFILOS QUE LIBERAN HISTAMINA**

***MAYOR LIBERACION DE PMN EN MEUDLA OSEA**

***AUMENTO DE HORMONAS ADRENOCORTICOTROPICA**

***PROTEINAS DE FASE AGUDA**

***AUMENTO DE METABOLISMO SEGÚN ESTIMULO**

Crit Care Med 1993;2:415-

422.

FIGURA 18 La interleucina 1 y la 6 son producidas por la mayoría de las células

FALLA ORGANICA MULTIPLE LOS MEDIADORES Y LA REPUESTA INMUNE

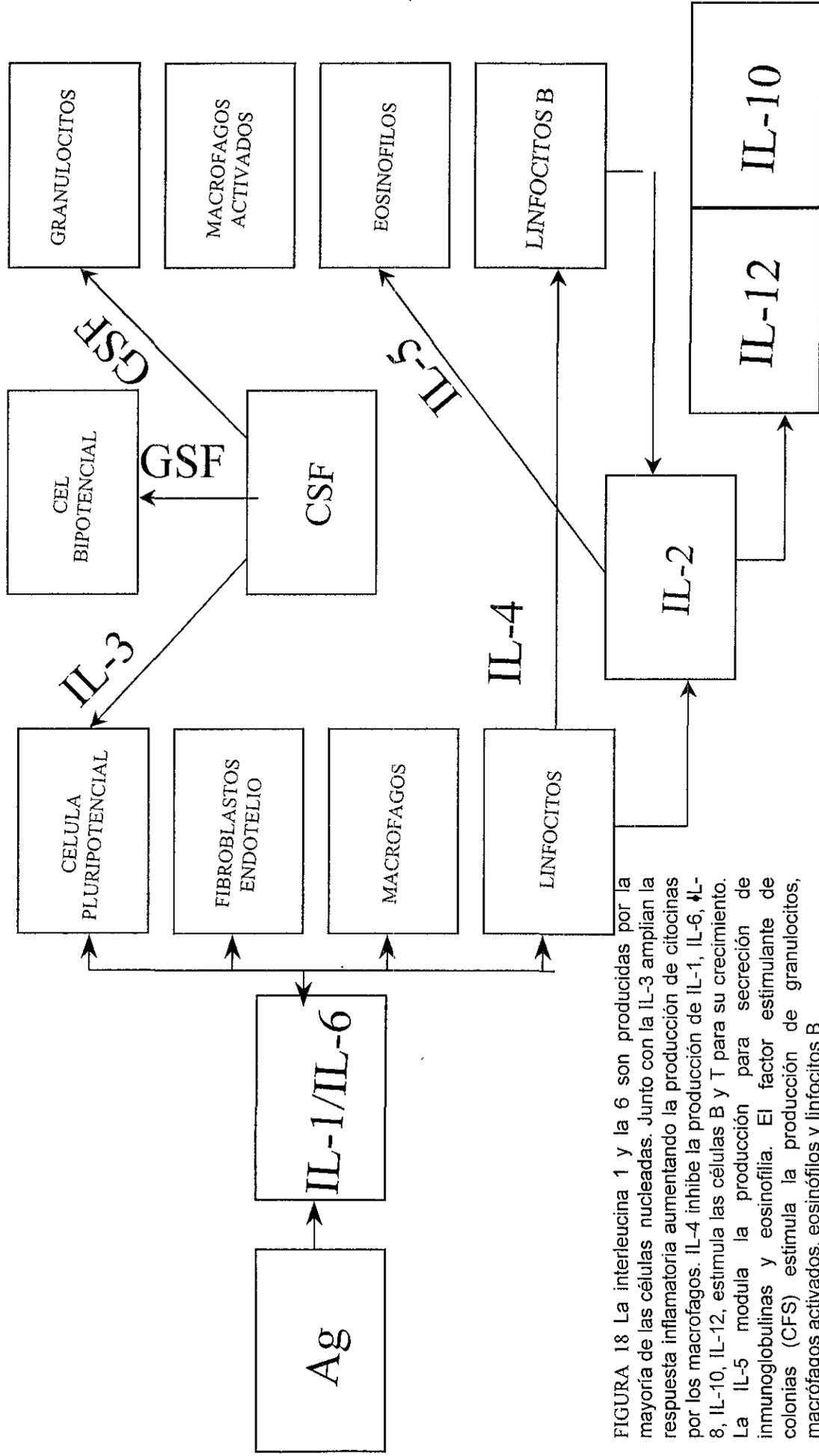


FIGURA 18 La interleucina 1 y la 6 son producidas por la mayoría de las células nucleadas. Junto con la IL-3 amplían la respuesta inflamatoria aumentando la producción de citocinas por los macrófagos. IL-4 inhibe la producción de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, estimula las células B y T para su crecimiento. La IL-5 modula la producción para secreción de inmunoglobulinas y eosinofilia. El factor estimulante de colonias (CSF) estimula la producción de granulocitos, macrófagos activados, eosinófilos y linfocitos B. Falla orgánica múltiple A. Net Pag. 13-19 1992

La disminución de los efectos de las endotoxinas o del (FNT) por anticuerpos específicos reducen los niveles y por consiguiente disminuye la mortalidad en modelos animales experimentales, también se ha observado mayor sobrevivencia después de bloquear la interleucina 1, usando receptor antagonista IL-1 (IL-1-RA) lo que da una fuerte evidencia del efecto deletéreo de esta interleucina en la sepsis por gram negativos (3^a). Los monocitos y los macrófagos son las fuentes primarias de esta interleucina la que consta de dos moléculas distintas IL-alfa e IL-beta que estructuralmente se encuentran relacionadas a polipéptidos. La mayoría de las moléculas IL-1 alfa permanece en el citosol en forma de precursor o asociada con la membrana celular como molécula biológicamente activa lo que produce activación de los macrófagos para inducir toxicidad por células asesinas, proliferación de células T y otras funciones por contacto celular en ausencia de alguna interleucina 1. La IL-1 beta es activada por la enzima IL-beta convertasa en su forma madura dentro de la célula la cual es secretada. La liberación excesiva de IL-1 produce marginación de neutrófilos activados dentro de la pared vascular, estimula la actividad procoagulante de las células endoteliales e incrementa la adhesión leucocitaria, disminuye la fijación de heparan sulfato (II6a) (II7a).

En el SNC la IL-1 actúa como pirógeno endógeno, en forma parecida a la interleucina 6 (IL-6) y al FNT y probablemente actúan a nivel del centro termorregulador del hipotálamo modulando la producción de prostaglandinas, especialmente la E1, y tromboxanos A1 (Tx A1) así mismo puede tener acción sobre la regulación del sueño y en la producción y liberación de ACTH que genera la producción adrenal de corticoesteroides, hay inhibición de la función tiroidea y supresión de la producción de progesterona y un efecto natriurético, también induce la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y a nivel hepático disminuye la producción de albúmina y aumenta la producción de proteínas de fase aguda, conjuntamente con el FNT actúa negativamente sobre la contracción del miocardio disminuyendo su respuesta a la estimulación beta adrenérgica ((105)(106) La interleucina 1 es producida por macrófagos, monocitos, células asesinas y la mayoría de las células nucleadas, es inducida por el FNT, factor de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos, así como el interferón gamma, factor activador de plaquetas, factor de crecimiento beta y C5a. Es inhibida por IL-4, IL-10, IL-13, INF gamma y PGE 2 Induce a las siguientes sustancias IL-6,8, TNG, INF gamma, FAP, eicosanoides, además de las funciones ya mencionadas produce un estado de procoagulante, induce hipotensión, induce fiebre, y pérdida de peso.

Desde el punto de vista hematológico, la IL-1 induce la síntesis de factor estimulante de colonias (CSF) del tipo G (para granulocitos principalmente), para GM (granulocitos, macrófagos y eosinófilos), de M (macrófagos), que junto con la IL-3 amplían la respuesta inflamatoria aumentando la producción de citocinas por los macrófagos. La interleucina 2 (IL-2) es producida por las células T, y las células asesinas, sus inductores son la IL-12 y el factor activador de plaquetas, es inhibida por IL-10, PGE2, AMPc elevado. Esta interleucina es inductora de IL-1, FNT, PGI2, produce fuga capilar, disminuye la presión arterial. La IL-3 también es producida por las células T y los neutrófilos, sus inductores son IL-12, e inhibida por esta misma interleucina, promueve el crecimiento hematopoyético incluyendo a los basófilos y regula el crecimiento de células progenitoras. (111)(122) La interleucina 4 (IL-4) producida por las células T y las células asesinas; es inducida por PGE2 y es inhibida por IL-12, es inductora de metabolitos del ácido araquidónico, e inhibe la producción de IL-1, IL-6,8,10,12, FNT, factores de crecimientos de colonias, esta interleucina estimula las células B y T para su crecimiento aumenta la adhesión endotelial linfocítica e induce la diferenciación de las células B. La interleucina 5 es producida

por las células T e induce la diferenciación de las células B no se conoce que factores la inducen o la inhiben. IL-5 (que modula la producción/secreción de inmunoglobulinas y la eosinofilia) y la IL-4 (que actúa como factor de maduración y modulación de algún subtipo de linfocitos B) y junto con esta última la IL-10 y la IL-13 que provocan una reducción en la respuesta inflamatoria.(111) Estudios preliminares con IL-1 Beta recombinante sugieren que pueden producir neutrofilia moderada pero también un discreto aumento del número de plaquetas circulantes por activación de otra citocina, el factor de activación de plaquetas (PAF), la endotoxina junto con la citocinas induce la liberación de factor tisular por los monocitos y las células endoteliales y así activan al factor VII y la vía extrínseca de la coagulación, también el factor XII es activado mediante este mecanismo y cuando esto sucede se activa la vía intrínseca y se inicia la secuencia de la coagulación que eventualmente resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina y cuando existen profundas alteraciones en ambas vías de la coagulación se desarrolla un estado de coagulación intravascular diseminada (CID).(119) La IL-1 alfa recombinante puede dar lugar a fiebre, calofríos, mialgias, diaforesis, cefalea, hipotensión, y taquicardia supraventricular (106) (107)(109) (tabla XIII). La interleucina 6 es producida por monocitos, macrófagos B, Células T, Células endoteliales, fibroblastos y tejido endocrino, es inducida por IL-1, FNT, interferon gamma, es inhibido por IL-4, IL-10, IL-13, es señal para activación de las células T induce la secreción de las células B. La interleucina activa los polimorfonucleares, induce la fase de respuesta aguda, induce hiperglobulinemia, es precursor de proliferación de células B tales como la IL-8, que es quimiotáctica y favorece la marginación y reclutamiento de polimorfonucleares en el sitio de la inflamación y la proteína quimiotáctica para los macrófagos -1 (MCP-1) que son moléculas que atraen a los neutrófilos y a los mastocitos al foco inflamatorio. (111). La interleucina 7 es producida por células de la médula ósea, del bazo y timo, induce la producción de factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6, e induce las células precursoras de las células B e induce la proliferación de timocitos. IL-4 y IL-8 también participan en la respuesta al daño. IL-4 sinérgicamente el antígeno inductor IL-1 en las células endoteliales pero inhibe la expresión de las moléculas de adhesión del FNT alfa, IL-1 o interferon gamma. IL-8 producida por las células endoteliales y es quimiotáctica para neutrófilos y linfocitos. También regula crecimiento y diferenciación de células T. IL-4 induce la expresión de antígeno en los macrófagos y suprime la expresión de IL-8 de monocitos, de las células endoteliales y fibroblastos estimulados. (108^a).

Dentro de las acciones de las citocinas especialmente la IL-1, y la IL-6 y el FNT producen cambios agudos y se ha corroborado en niños con sepsis que la mortalidad se eleva conforme se elevan los niveles plasmáticos de estas citocinas (110) y se sabe que otra multitud de mediadores bien caracterizados tales como la interleucina 6, la 8, el PAF el interferón gamma, que a su vez estimula las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y algunas proteínas derivadas del macrófago no bien conocidas y metabolitos del ácido araquidónico, de los cuales iremos mencionando y describiendo algunos, tienen participación en la amplificación de la respuesta inflamatoria del SDOM y como resultado de esta interacción de productos bacterianos y mediadores inflamatorios se desencadenan muchos caminos inmunológicos y bioquímicos para controlar la invasión bacteriana y llevar a cabo arreglos fisiológicos, de acuerdo a esto hay activación de las cascadas del complemento y de la coagulación, estimulación del sistema Kinina-kallicreina, producción de beta endorfinas, y alteraciones en la cinética y propiedades funcionales de los polimorfonucleares (PMN), en gran parte esta última acción de los PMN esta mediada por las citocinas especialmente la IL-1, además de otras funciones que describiremos mas adelante como el mecanismo de moléculas de adhesión. Si esta respuesta fisiológica sobrepasa la tolerancia del huésped la enfermedad progresa y puede resultar en un SDOM y muerte del paciente.(104)

Los factores menos bien caracterizados manejan la proliferación de células B activadas por el antígeno e inducen su diferenciación terminal dentro de las células plasmáticas para la secreción de inmunoglobulinas específicas, la IL-4 y la IL-5 promueven el factor de proliferación de células

B, a estas citocinas se les denomina factores de diferenciación de células B y aquí se incluye también la IL-6.(122)

Otras interleucinas conocidas son la IL-9 producida por las células T, inducidas por TNF, y actúa sobre el factor de crecimiento de las células mieloides y linfoides. La interleucina 10 producida por monocitos, macrófagos, células B y T suprime la respuesta inflamatoria inhibe la activación de macrófagos, así como a la liberación de citocinas, inhibe la presentación de antígenos e incrementa el receptor antagonista de IL-1. La interleucina 11 producida por las células de la médula ósea que puede ser inducida por IL-2, IL-6,8, 10, 12, factor de necrosis tumoral interferon gama, esta interleucina estimula las células B para la producción de anticuerpos. La interleucina 12 se produce por monocitos, macrófagos, células B, en piel y células de Langhans, inhibida por IL-4, IL-10 e IL-13, es inductora de IL-2,3,8,10, FNT, interferon gama, factor de crecimiento de colonias, e inhibe a las interleucinas IL-3,IL-4, de sus acciones más importantes estimula la liberación de interleucinas proinflamatorias. La interleucina IL-13 es producida por las células T ayunadoras e inhibe la producción de citocinas por monocitos y la actividad procoagulante de las células así como efectos inmunomodulatorios en las células B. La interleucina 14 es producida por las células B y actúa sobre el factor de crecimiento de las células B. La interleucina 14 es producida por las células B y estimula el factor de crecimiento de las células B. Interleucina 15 producida por células mononucleares, epiteliales, fibroblastos, y células no linfoides. Estimula el factor activador de crecimiento de células T producción de anticuerpos, estimulan las células asesinas.

Kalikeínas:

Mediadores de la sepsis que causan manifestaciones cardinales en la respuesta inflamatoria incluyendo dolor, vasodilatación, fuga vascular, y edema, probablemente representen la clase de mediadores de los más importantes en la respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis: Las kininas son formadas por la acción de un grupo de serina proteasas llamadas kalikeínas cuyos precursores son kininogenos. Se han descrito dos tipos de kalikeínas, kalikeína plasmática (PK), que es activada por el factor XII (Hageman) que indica la cascada intrínseca de la coagulación y la kalikeína tisular (TK). Una vez generadas las kininas tiene una vida media corta de 30 segundos y se degradan en el 80% a través de la circulación pulmonar. Ejercen sus efectos en muchos tejidos, el blanco primario es el músculo liso incluyendo el uterino, intestinal, y vascular donde su efecto puede ser contracción o relajación dependiendo del lecho vascular, aunque en otros lechos pueden causar vasoconstricción postcapilar. La hipotensión generada junto con el óxido nítrico y que pueden causar retracción de las células endoteliales causando fuga vascular cuando hay niveles altos de kininas. Estimulan las fibras C aferentes activando la conducción, que produce dolor causando la liberación presináptica de otros transmisores neurogénicos de la inflamación como sustancia P y la proteína relacionada con el gen de la calcitonina. (105^a) (106^a).

Factor de Necrosis tumoral:

Es incuestionable que la endotoxina bacteriana juega un papel preponderante en el desarrollo del shock tóxico y la septicemia y en consecuencia en el SDOM, pero se sabe también que los mecanismos patogénicos son cada vez más complejos y en gran parte indirectos, es decir, que

se producen a través de la inducción y liberación de citocinas endógenas, y entre las citocinas producidas por el macrófago anterior y se difunden vía sistema venoso-portal a través de toda la sangre.(97)

Varias células del sistema retículo endotelial como monocitos, macrófagos pulmonares, células de Kupffer hepáticas y macrófagos peritoneales producen factor de necrosis tumoral (FTN alfa). La vida media es de 14 a 18 minutos, y es degradada en varios órganos incluyendo el hígado, piel, tracto gastrointestinal y riñón. (3ª). Hay dos tipos de receptores forma de 55 kD y forma 75kD, se conoce que para que haya respuesta se requiere de la ocupación del 5% de esos receptores. El factor de necrosis tumoral fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis, así como un factor que promueve la caquexia.(97a) FNT alfa promueve la diferenciación de monocitos y macrófagos e induce la activación de macrófagos. Esta estimula la síntesis de proteínas de fase aguda y activa la vía común de los sistemas de coagulación y complemento. FTN alfa produce una dosis respuesta que incrementa la actividad endotelial procoagulante y puede inhibir la expresión de trombomodulina en la superficie de las células endoteliales. Esto induce la liberación de IL-1 de las células endoteliales y macrófagos, mientras que IL-1 subsecuentemente estimula la biosíntesis de otras citocinas. La presencia de IL-1 y otras citocinas para aumentar la sensibilidad de los tejidos a los efectos del factor de necrosis tumoral (3ª).

El pulmón, el hígado, el riñón y el tracto digestivo, sitios donde también es inactivado. Esta citocina puede estimular la producción de otras como la IL-1 que ya mencionamos, la IL-6 y el factor estimulante de macrófagos. Los efectos que produce la liberación de FNT son múltiples: Incrementa la adhesividad de los leucocitos a las células del endotelio vascular y activa a los macrófagos, incrementa la actividad procoagulante de la superficie endotelial y aumenta la permeabilidad vascular. Metabólicamente se ha observado un incremento en la proteólisis del músculo esquelético, hay una importante activación de enzimas que oxidan a los aminoácidos de cadena ramificada derivados de la proteólisis muscular con un aumento del flujo de éstos a los tejidos periféricos (116), se ha demostrado que los efectos proteolíticos probablemente estén mediados por glucocorticoides más que por efecto directo del FNT, así también el glucagon actúa en forma sinérgica con el FNT para producir la captación hepática de aminoácidos por el hígado, para incrementar la producción de las proteínas de fase aguda, de los factores de coagulación y la preservación de la masa hepática durante el estado crítico. El FNT ejerce un efecto directo sobre los carbohidratos en las células musculares caracterizado por el incremento del transporte de glucosa a través de las membranas celulares, el incremento de glucogenólisis y un aumento del flujo celular del lactato y de la fructuosa, por lo que se refleja en la inducción del metabolismo anaerobio por el FNT en los tejidos somáticos. Algunos de los primeros efectos reconocidos del FNT están en relación con el metabolismo de los lípidos, ya que este tiene la capacidad de reducir la actividad de la lipasa proteica con la resultante de una hipertrigliceridemia cuando está bajo efecto de la endotoxina bacteriana, hay una pérdida neta de triglicéridos directamente de los adipocitos por disminución de la depuración celular de los lípidos extracelulares, inhibiendo la síntesis de ácidos grasos e incrementando la lipólisis celular.

Estas alteraciones en el metabolismo graso contribuyen probablemente a la generación de hipertrigliceridemia y a la pérdida de tejido graso que se observa en los procesos catabólicos y esta hipertrigliceridemia se debe a una disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica a una estimulación de la secreción hepática de lípidos, dicha estimulación de la síntesis hepática de ácidos grasos puede ser el resultado de la inducción del FNT de citrato hepático, un activador de la enzima carboxilasa de la acetilcoenzima A, responsable de la limitante en la síntesis de ácidos grasos hepáticos (117). Existe también un incremento de la tasa metabólica y modificaciones en el cociente respiratorio con la elevación del FNT en sangre todo esto debido a la liberación de hormonas contrareguladoras originadas por la producción de FNT, hay liberación de metaloproteínas en especial la metalotioneina que por sus efectos hepáticos explica las concentraciones disminuidas de zinc que se encuentran en los pacientes sépticos, en general el FNT genera pérdida de peso, anemia crónica e incremento de la pérdida nitrógenada y depleción

de lípidos en el organismo con hipertrigliceridemia secundaria, todo ello constituyendo el llamado síndrome de desgaste.(118)

Endotoxinas: Lipopolisacáridos (LPS).

La pared de las bacterias gram negativas consiste en una membrana interna y externa que contiene muchas proteínas así como LPS. LPS consiste de tres regiones: el antígeno O polisacárido, las regiones core y lípido A. La región lipídica A es considerada ser la responsable por la mayoría de la toxicidad. LPS puede interactuar con membranas celulares de mamíferos por varios tipos de receptores incluyendo CD14/CD14, receptor neutralizador de baja densidad acetil lipoproteína, otras proteínas de membranas menos definidas. Hay una familia de proteínas séricas que poseen sitios para unión con LPS como la lipopolisacárido ligado a proteína (LBP), proteína bactericida/alta permeabilidad (BPI). La interacción de LPS con receptores CD14 requiere que LPS se una a LBP formando un complejo más activo y que provee un mecanismo de alarma temprano por la presencia de bajas concentraciones de endotoxinas. El bloque de CD14 ofrece una opción terapéutica adicional en el control de la respuesta a las citocinas.(118a) (118b).

Los efectos de los lipopolisacáridos son mediados por macrófagos y sus productos secretados. Los lipopolisacáridos ejercen cambios en estas células aumentando su capacidad fagocítica e incrementando su actividad bactericida (120^a). Producen TNF alfa, interleucina I beta, IL-6, IL-8 (citocinas proinflamatorias)(121^a) Los polimorfonucleares en donde los LPS liberan superóxido en forma excesiva ya que los LPS median el metabolismo oxidativo y liberan radicales de oxígeno, lo que incrementa su actividad bactericida(122^a). En cuanto a los linfocitos B se ha encontrado relación de los LPS y estas células en la expresión de los receptores IL-4, transferrina y el dominio constante Fc de las inmunoglobulinas, así como la respuesta incrementada de las células T citotóxicas y ayudadoras(118^a). Las células endoteliales cuando son expuestas a los LPS promueven las actividades procoagulante y proinflamatorias, la coagulación local es promovida expresando el factor tisular la regulación de la trombomodulina se reduce la actividad fibrinolítica. Además induce la expresión de citocinas y óxido nítrico del endotelio (123^a)(124^a)(más adelante ver con detalle).

Componentes bioactivos de las bacterias gram (+).

Las bacterias por gram (+) poseen las toxinas más potentes como las neurotoxinas por clostridium, tétanos y botulismo, difteria y enterotoxinas por estafilococo. De sus acciones se encuentran la inhibición a la acetilcolina o cambios a nivel de subunidades ribosomales. En otros tipos de toxinas forman poros en la membrana biológica matando a las bacterias y a las células eucarióticas (125^a) entre este tipo se encuentra la estreptolisina O y la listerolisina o pneumolisina. Dentro de los factores de virulencia de patógenos bacterianos se encuentra la cápsula de lipopolisacárido que da protección a la fagocitosis, otro factor es la pared celular formada por ácidos teicoicos y peptidoglicanos (126^a), las proteínas que pueden ser IgA proteasas, enzimas modificadoras de carbohidratos, hialuronidasas, proteínas ligadas a la fibronectina, proteína A, M, G, T. (127^a).

Factor Estimulador de Colonias: (CSF)

La sospecha de existencia de estimuladores hormonales específicos de la producción de elementos celulares de la sangre, se remonta a experimentos clásicos en animales experimentalmente anémicos efectuados a principios de siglo y a la eventual purificación y clonación molecular de la eritropoyetina en los años ochenta, el CSF se aisló a partir de cultivos de médula ósea en donde se demostró que era posible producir macrófagos y neutrófilos maduros a partir de médula ósea y cultivos de células tumorales, los miembros de los factores de estimulación de colonias son: el GM-CSF, G-CSF, M-CSF y la eritropoyetina (Epo), algunos de estos factores actúan en forma parácrina, local, predominantemente en los tejidos, por ejemplo el GM-CSF y otros como el G-CSF actúan también en forma endocrina, estimulando la maduración, proliferación y liberación de granulocitos neutrófilos.(120) Así, es posible detectar niveles circulantes de G-CSF en la mayoría de los sujetos normales, aumentando radicalmente los niveles durante el proceso infeccioso y durante el desarrollo de SDOM, corrigiéndose estos a niveles basales tras la resolución del proceso (102)(121)

Interferones: (IFNs)

El interferón es un conjunto de glucoproteínas producidas por las células somáticas en respuesta a una diversidad de estímulos en las que se incluyen las infecciones víricas, tienen múltiples funciones celulares entre las que se encuentra la respuesta inmunitaria, se han encontrado tres tipos principales de interferones que se denominan alfa, beta y gamma pero existen al menos 11 subtipos del interferón alfa y por lo menos existe un subtipo de cada uno de los beta y gamma. Los interferones alfa y beta son primordialmente antivirales y son sintetizados por los leucocitos y los fibroblastos respectivamente, mientras que el interferón gamma es principalmente inmunoregulador y es producido por las células T en respuesta a una estimulación antigénica específica, una diversidad de productos bacterianos como endotoxinas y ácidos nucleicos, también son inductores de interferón así como algunas sustancias químicas. Se han clonado los tres tipos de interferones y las moléculas recombinantes de DNA derivadas se han utilizado para su análisis, pero la mayoría de las investigaciones del interferón provienen de estudios en Interferones naturales que representan mezclas de subtipos y tipos de interferón, este induce cambios rápidos en las membranas celulares incluyendo cambios en los fosfolípidos resultando en una membrana más rígida y dependiendo del tiempo de acción, los interferones tienen efectos inhibitorios o estimulantes sobre la proliferación de los linfocitos, así como en las inmunoglobulinas, y en los macrófagos, además incrementan la reactividad de toxicidad de las células T. La producción de interferón puede ser estimulada por las infecciones por virus, protozoarios, rickettsias, clamidias y ciertas bacterias y la acción antiviral es mediada y transferida en forma indirecta a las demás células del huésped sin la presencia continua del interferón y esta respuesta persiste aun después de la exposición al virus y se pierde con lentitud, la acción antiviral del interferón no es específica del agente patógeno pero sí del huésped y la protección que proporciona se limita a las células de las especies que la producen (122)(123)

Junto con las demás citocinas los IFNs, son actores esenciales en la escena de los focos inflamatorios y bajo su influencia numerosas células producen mediadores responsables de efectos nocivos en el desarrollo del SDOM.(111)

Eicosanoides:

Los metabolitos del ácido araquidónico o los eicosanoides que incluyen: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos son un grupo de mediadores vasoactivos que han sido extensamente estudiados en relación con el estado de shock circulatorio y SDOM. Una vez liberado el ácido araquidónico producto de la oxidación de los ácidos tricarbóxicos poliinsaturados, es procesado oxidativamente a una variedad de metabolitos mediante enzimas específicas. La vía de la ciclooxigenasa genera los prostanoideos (PGs y TXs) la vía de la 5 lipooxigenasa genera los leucotrienos LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ y los 5 hidroxieicosatetranoico, (5-HETE) la vía de la 12 lipooxigenasa genera los 12 hidroxiperoxieicosatetranoico (12 HPETE) y 12 HETE, la vía de la 15 lipooxigenasa genera los 15 HPETE y 15 HETE y lipoxinas y la vía de la citocromo P-450 y diferentes monooxidasas, generan ácidos epoxieicosatetranoicos (EETs). La ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico a los metabolitos de endoperóxido los PGG₂ y los PGH₂ que son los precursores comunes de todos los llamados prostanoideos, que incluyen prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs), aquí se encuentran: las prostaciclina PGI₂, las prostaglandinas PGE₂, PGE₂, PGD₂ y PGF₂ y los Tromboxanos TXA₁ y TXA₂.(tabla XIV).

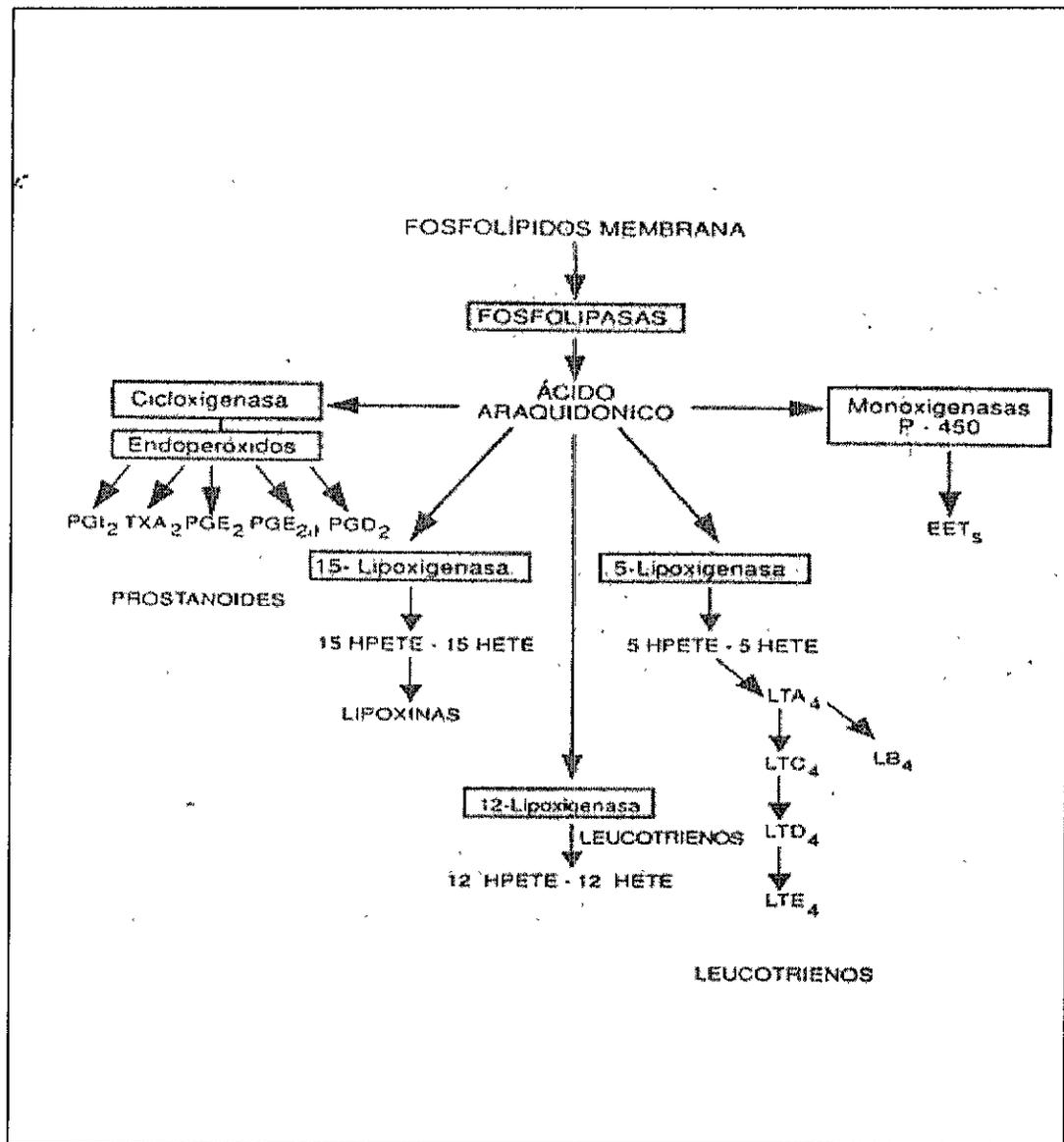


TABLA XIV

Vías de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa en el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico, así como la formación de leucotrienos y eicosanoides: HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico, HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico, HET ácido epoxieicosatetraenoico

Como puede verse los prostanoideos se clasifican en series 1,2,3, (PGs y TXs) y 4,5 (LTs), según el ácido graso que los origina y de acuerdo a los grupos funcionales presentes en el anillo ciclopentano y los nombres abreviados tienen las formas PG o TX seguida de la letra específica del tipo. La síntesis de los metabolitos depende de las enzimas celulares específicas que varían de acuerdo al tipo de célula. Por ejemplo: las plaquetas sintetizan grandes cantidades de TxA2

pero no sintetizan PGI₂.(124) El tromboxano A₂ induce la agregación plaquetaria y es un potente vasoconstrictor,(126) tiene una vida corta de aproximadamente 30 segundos y es rápidamente hidrolizado a su metabolito activo TxB₂.(127) La prostaciclina es un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria y vasodilatador, tiene una vida media de 2 minutos y su hidrólisis lo lleva al metabolito estable e inactivo la 6-Keto-PGF.

Los leucotrienos, productos derivados de la vía de la lipooxigenasa y que tienen como precursor al Leucotrieno A₄ (LTA₄) se clasifican en dos formas: los leucotrienos sulfidopéptidos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ y los metabolitos no péptidos LTB₄.

Estos productos de la lipooxigenasa tienen una variedad de funciones inflamatorias y efectos hemodinámicos que se llevan a cabo en el shock circulatorio.(128)(129) Los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ producen aumento de la permeabilidad vascular y broncoconstricción y además inducen cambios cardiovasculares que incluyen reducción de la contractilidad miocárdica y vasoconstricción renal, pulmonar y coronaria arterial, así como incremento transitorio de la presión arterial seguido de hipotensión sostenida (130)(131)(132)(133)(tabla XIV).

Activación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN).

Bajo circunstancias normales los PMNs en la sangre periférica están distribuidos en el centro de la circulación y en las áreas marginadas a lo largo de las superficies endoteliales y de las paredes de los vasos, debido a que la vida media de estas células es de 6 a 7 hrs. la médula ósea provee un flujo continuo de billones de células para mantener una concentración estable . Los leucocitos PMNs frecuentemente se observan en pacientes con sepsis su liberación en médula ósea es inducida por endotoxinas, citoquinas por ejemplo IL-8 o complemento hemolítico, el CSF se cree que también juega un papel importante en este proceso.(104)(134)(135) En algunos pacientes con sepsis, sin embargo, se desarrolla una neutropenia transitoria inicial y posteriormente hay un incremento de PMNs en la sangre periférica. Aunque ésta neutropenia transitoria puede reflejar una función inadecuada de la médula ósea, ya sea un incremento en la destrucción y/o consumo de los PMNs circulantes, una explicación más congruente es la de que los productos bacterianos y citoquinas activan la adhesión y reclutamiento del leucocito al endotelio, mediado por las diversas moléculas de adhesión conocidas como selectinas e integrinas (ver delante) que se expresan tanto en las células endoteliales como en los PMNs bajo la influencia del FNT, IL-1 o directamente del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria, (136)(137)(138)(139) además también hay reclutamiento de PMNs en la vasculatura pulmonar que puede contribuir también a la neutropenia inicial.(104)

Además de la adherencia, otras actividades de los PMNs son estimuladas tales como la quimiotaxis, fagocitosis, y eventos intracelulares postfagocíticos encaminados a destruir el microorganismo fagocitado; las citoquinas, (FNT, IL-1,IL-8, PAF etc.), factores derivados del endotelio, metabolitos del ácido araquidónico, (Leucotrienos y prostaglandinas) y complemento

hemolítico (C5) son algunos de los mediadores involucrados en la estimulación de estas actividades.(140)(141)

La interacción endotelio-leucocito representa un evento crítico en la generación y amplificación de la cascada inflamatoria y resulta de la activación de la inducción de las citocinas de las células endoteliales y de los granulocitos, que regulan la síntesis, en la superficie celular de la expresión de las moléculas de adhesión. Hay evidencias que indican que antes de que los leucocitos se adhieran al endotelio vascular un evento de diapédesis por los neutrófilos en la pared del vaso ha tenido lugar, el papel del neutrófilo está mediado por citocinas, o endotoxinas, induciendo expresión de varios receptores de la familia de las selectinas localizados tanto en el endotelio como en los leucocitos. (142)

Los factores quimiotácticos (IL-8, PAF) secretados por el endotelio disminuyen la captación de selectinas por lo que disminuye el fenómeno de diapédesis y facilita la adherencia del leucocito a la célula endotelial, (143) la adherencia del leucocito al endotelio es mediada por la expresión de receptores de la familia de las integrinas (CD11, CD18, Glucoproteínas) en los leucocitos, y sus ligandos correspondientes en el endotelio.(144)(145)

Como consecuencia de estos eventos, los PMNs son preparados para iniciar la fagocitosis y destrucción bacteriana por degranulación y liberan varias enzimas proteolíticas y radicales tóxicos de oxígeno, proceso que también puede dañar a los tejidos vecinos inocentes (146), adicionalmente, la digestión inducida por el neutrófilo en los tejidos que le rodean contribuye a la separación del tejido de conexión y desarrolla el llamado síndrome de fuga capilar (147) así entonces los PMNs extravasados mediante diversos mecanismos de lesión vascular son los efectores de la disfunción multiorgánica característica de la sepsis y del choque séptico, en particular el daño pulmonar agudo, ya sea secundario directamente a la hipoxia e hipoperfusión típicos del choque o el daño alveolar por ejemplo: el de la neumonía grave.(138)(148)(149), Más adelante se analizarán los aspectos moleculares y genéticos de la activación de los PMN en el centro de la célula que derivan en la activación de todos los procesos proinflamatorios en el SRIS y desarrollo del SDOM.

Papel de las moléculas de adhesión en el SDOM:

La presencia de neutrófilos y de glóbulos rojos en el sitio de la inflamación son testigos de una necrosis local provocada por productos tóxicos liberados por las células presentes en el foco inflamatorio. Esto constituye la primera demostración de la migración de las células de la circulación hacia el sitio inflamatorio. Se obtiene una migración análoga con la presencia de anafilatoxinas C3a y C5a, indicando que la activación del complemento tenía como origen la respuesta inflamatoria, correlacionando la presencia de C3a con el aumento de las moléculas de adhesión en la superficie de los neutrófilos. En consecuencia las moléculas de adhesión, las integrinas, fueron observadas en la superficie de los neutrófilos, de los monocitos y los linfocitos permitiendo a estas células adherirse a la pared endotelial. En este momento fueron descubiertas las primeras moléculas de adhesión en las células endoteliales, las selectinas. La expresión de estas moléculas es modulada por otros mediadores, las citocinas. Luego se pudo individualizar una tercera familia de moléculas de adhesión: La superfamilia de las inmunoglobulinas, a la que pertenece el ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular 1, molécula ampliamente estudiada, donde se pone en evidencia su papel en la presentación de antígenos, aun antes de haber comprendido que se trataba de una molécula de adhesión útil en la migración celular. En el SDOM la reacción inflamatoria es una respuesta normal inmediata y transitoria de la agresión exterior y que en principio pretende mantener la integridad del individuo, sin embargo puede manifestarse de manera patológica y crónica cuando existe una alteración en la regulación del sistema inmunitario.

El anticuerpo y el sistema del complemento son capaces de descubrir la penetración de un cuerpo extraño y reaccionar con numerosos receptores presentes en la superficie de las células del sistema inmunitario, éstas interacciones de antígenos y anticuerpos y fragmentos de complemento C3 y C5 desencadenan y mantienen la respuesta inflamatoria, ya hemos analizado que esta respuesta inflamatoria se genera gracias a la liberación de mediadores proinflamatorios como los leucotrienos y las prostaglandinas y la síntesis de sustancias quimiotácticas y activación de células fagocitarias y liberación de citocinas, además de aminas vasoactivas e histamina que generan una respuesta hemodinámica, la cual analizaremos más adelante.

Hay también un reclutamiento de células eosinófilas, macrófagos y basófilos hacia el sitio de la inflamación, se establece un sistema amplificador de respuesta que existirá hasta la eliminación de la bacteria, en su caso. En la fase temprana de esta respuesta inflamatoria y bajo la influencia de ciertos mediadores, las moléculas de adhesión se expresan en las células epiteliales y a través de estos mediadores, vasodilatadores y quimiotácticos se contribuye a propagar la inflamación en el ámbito de los tejidos, las glándulas mucosas, los vasos y las terminaciones nerviosas. Se establece un fenómeno de adherencia de las células endoteliales y de las células circulantes y en la migración de leucocitos de compartimentos vasculares a los submucosos, a estos receptores de membranas se les conoce como moléculas de adhesión y se agrupan en cuatro grandes familias que son las inmunoglobulinas, las integrinas, las selectinas y las caderinas ya mencionadas. (tabla XV)

fisiológico normal aumentan ligeramente en presencia de IL-1 y FNT. A la molécula de ICAM 1 (molécula de adhesión intercelular 1) inicialmente se le reconoció el papel de presentación del antígeno y hoy se sabe que esta implicada en los fenómenos de adhesión de las células endoteliales y en la misma reacción inflamatoria.

Las integrinas son glucoproteínas de superficie constituidas por cadenas A y B pudiendo asociarse para formar diversas integrinas. Se han definido tres grandes: VLA (antígeno tardío), LFA-1 (antígeno leucocitario), y VLA4 que son los ligandos de las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 respectivamente. Las integrinas que existen en la superficie de las células pueden transformar a una célula no adhesiva en célula adhesiva capaz de unir los ligandos presentes en cada blanco con fuerte afinidad, estas interacciones permiten la proliferación de linfocitos T y tienen un papel importante en la diferenciación celular. De las selectinas existen tres clases, que son proteína transmembrana: las selectinas -I (LECAM-1), las selectinas-E (ELAM-1) y las selectinas P (GMP-140). Las selectinas son probablemente las moléculas de adhesión más precozmente encontradas en los fenómenos inflamatorios. Ellas no están presentes sino cuando las células son estimuladas. Estas moléculas favorecen la migración de ciertos glóbulos blancos hacia el foco inflamatorio. (149)(150)(151)

Finalmente tenemos las caderinas, las cuales se clasifican en cuatro subtipos: caderina-E (caderina epitelial) Caderina-P (caderina placentaria), Caderina-N (caderina neural) y la L-CAM (molécula de adhesión del hepatocito). Estas moléculas se expresan en los procesos de reparación tisular y en las metástasis, transmitiendo señales extracelulares de la célula. Las primeras tres familias de moléculas de adhesión tienen todas en común, la necesidad de iones bivalentes para interactuar con sus ligandos. El receptor LFA-1, de la familia de las integrinas debe poseer una conformación particular para interactuar con fuerte afinidad con su ligando ICAM-1. Las interacciones entre las moléculas ICAM-1 y sus receptores LFA-1 no se limitan a los fenómenos de adhesión, sino que también inducen señales intracelulares de activación, se ha demostrado que cuando el ligando se pone en contacto con la molécula LFA-1, ésta sufre una fosforilización y un cambio de conformación creando una unión con fuerte afinidad. Cuando las células no están activadas, las moléculas regresan a su conformación inicial con disociación de las mismas, se trata pues, de un fenómeno de regulación entre las integrinas y sus ligandos y por lo tanto de adhesión. Las selectinas tienen un sistema de regulación diferente ya que estas

se desprenden de la membrana después de la interacción con sus ligandos, se hacen solubles entonces y esto muestra una activación endotelial y celular.

Tabla XV

Familia de las moléculas de adhesión y de citocinas que intervienen en los fenómenos alérgicos.

Moléculas de adhesión	Citocinas
Superfamilia de las inmunoglobulinas	Interleucinas
CD-2 ILFA-3 ICAM-1 CD-58 ICAM-2 CD-54 ICAM-3 VCAM1	IL-1 a 13
Integrinas	Otras
VLA-1 a 7 LFA-1 CD11a/CD18 CR3 CD11b/CD18 CR4 CD11c/CD18 Gp11b/IIIa CD41/CD61	TNF alfa INF gamma
Selectinas	
Selectina-E ELAM-1 Selectina-L LECAM-1 MEL-14, Leu-8 SelectinaP GMP-140, CD62	GM-CFS MCP-1
Caderinas	
Caderina-E Caderina-P Caderina-N L-CAM	

En la respuesta inflamatoria alérgica, todas las moléculas de adhesión participan en el fenómeno de adherencia de las células endoteliales y de las células circulantes y en la migración de los leucocitos de los compartimentos vasculares hacia los tejidos submucosos, donde se lleva a cabo la reacción inflamatoria.

Existe una superfamilia de inmunoglobulinas (SF1g) donde están implicados el reconocimiento celular y los fenómenos propiamente de adhesión celular, esto concierne en particular a las ICAM -1 hasta la ICAM-3 y VCAM-1 y LFA-3, hasta 40% de estas moléculas se encuentran en la superficie de los leucocitos.(150)(151) Estas (SF1g) también inducen señales intracelulares de activación y su expresión varía en la superficie de las células endoteliales en presencia de

citocinas, en el estado La expresión de las moléculas de adhesión se hace a dos niveles. A nivel del endotelio vascular, permiten el paso de las células circulantes hacia el foco inflamatorio. Mientras que a nivel epitelial impiden su eliminación. Finalmente los mecanismos que gobiernan la respuesta inflamatoria dependen de las funciones del endotelio, barrera que rige los intercambios entre la sangre y los tejidos, estas células endoteliales regulan la permeabilidad transcapilar en todas las fases de la respuesta inflamatoria y a su vez son simultáneamente blancos de los mediadores de las citocinas de la inflamación, que van a provocar su activación y producen por sí mismas moléculas proinflamatorias. La presencia de todos estos procesos de automantenimiento, de ampliación e inhibición, son controlados por citocinas mediante acciones sinérgicas u opuestas, responsables de la complejidad del control de la respuesta inflamatoria, toda esta reacción es local cuando se trata de una herida o una lesión y se sabe que solamente las células endoteliales de esa región lesionada van a expresar estas moléculas y que las células activadas circulantes se van a fijar solo a ese lugar, presentándose un fenómeno de marginación donde las células migran por diapédesis a ese sitio, la finalidad de todos estos eventos inflamatorios es la de presentar una defensa frente a la agresión del sistema inmunitario y esto depende de múltiples mediadores y mecanismos activadores o inhibitorios autoreguladores impidiendo que esta respuesta se propague y se sobrepase. Como ya vimos hay citocinas inhibitorias de citocinas y el sistema inmunitario siempre posee relevos bloqueadores en caso de sobreactividad; si no hay más activadores, las citocinas no se producen más y los sistemas se van desactivando, si por el contrario el elemento iniciador persiste, la reacción continua y se generaliza. El sistema inmunitario tiene gran numero de moléculas de adhesión redundantes, por lo tanto al bloquear la interacción de una integrina o selectina no se inhibe necesariamente la marginación de células lo que tiene implicaciones terapéuticas que veremos más adelante. (111)(104)(150)(151).

RESPUESTA INMUNOLOGICA EN EL SDOM.

La mayoría de las muertes posteriores a un trauma o a cirugía y que desarrollan SDOM, son causadas por procesos infecciosos (152) aunque por lo menos la mitad de los pacientes cursan con cuadro infeccioso desde un principio o la mayoría han presentado sepsis en algún momento de su estancia en el hospital y su estado de inflamación sistémica persiste habiéndose recuperado o no el organismo causante, (153) lo cual quiere decir que una depresión inmunológica probablemente precede al SDOM con o sin infección e indudablemente esto puede condicionar que la sepsis se generalice. (153)(154)

Virtualmente todos los componentes de la respuesta inmunológica se encuentran comprometidos después de una lesión, esto incluye a los macrófagos, linfocitos, la función de los neutrófilos, la hipersensibilidad retardada, la producción de inmunoglobulinas e interferón y la capacidad opsonica.(155)

La falla inmunológica ocurre tempranamente después del trauma y la rapidez con la que ésta función inmunológica se recupera, determina el mejor indicador de la recuperación clínica. La regulación a la baja de la respuesta inmune indudablemente es un mecanismo protector para el huésped ya que una respuesta inicial vigorosa crearía una respuesta catabólica en el paciente como ya lo hemos analizado anteriormente y en ocasiones esta situación es incompatible con la supervivencia, nosotros hemos constatado esta situación en los pacientes ingresados a nuestra unidad y que presentan dicha respuesta inmediata en base a los que se ha referido al hablar de reserva orgánica y de respuesta metabólica al estrés.

El sistema inmunológico puede ser dividido en células, opsoninas y mediadores y su papel en la defensa del huésped depende de la capacidad de este de reconocer, activar, discriminar y regular (156) y se constituye en factores específicos y no específicos. Los factores no específicos incluyen las barreras mecánicas, como piel, tracto gastrointestinal, complemento hemolítico, y el proceso mismo de fagocitosis y todo esto dirigido contra el antígeno extraño.(152)

Dentro de sistema no específico: se encuentra la cascada del complemento hemolítico que es una serie de reacciones enzimáticas que son disparadas tanto por el complejo antígeno-anticuerpo que lo activa por vía clásica así como por los componentes de la pared de la bacteria que lo activan por vía alterna. Muchos de estos productos degradados son capaces de producir lisis bacteriana directamente y los componentes anafilatónicos del complemento como C3 y C5 activados actúan con las cininas y los productos degradados del fibrinógeno para incrementar la permeabilidad capilar provocando liberación de histamina.(157) Los componentes del complemento son capaces de reclutar neutrófilos a través de su acción quimiotáctica facilitando así la fagocitosis y la muerte bacteriana opsonizando la bacteria y estimulando la degranulación de neutrófilos. Ya hemos hablado de los mediadores de la respuesta inmune e inflamatoria y esto incluye a las cininas, metabolitos del ácido araquidónico y otros que hemos descrito y la lesión tisular resulta de la liberación de histamina por los mastocitos, así como la producción de bradicinina y kaicreina, todas estas sustancias actúan directamente en el endotelio vascular para incrementar la permeabilidad con extravasación, generando edema local y acumulación de

elementos proteícos y celulares del sistema inmune en el sitio de la lesión, con presencia de radicales superóxido (158)(fig.19). El ácido araquidónico es producido por destrucción de membranas celulares por lesión del endotelio y acción de la fosfolipasa A. a su vez el ácido araquidónico es degradado por acción de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa en las diferentes prostaglandinas y tromboxanos que como ya vimos tienen diferentes acciones en el proceso inflamatorio (159) la mayoría de estos mediadores inflamatorios son formados rápidamente y localmente tienen su efecto máximo y una vida corta debido a su rápido metabolismo (160) El proceso de fagocitosis es esencial para erradicar a la mayoría de organismos invasores y en primer lugar son arrastrados por los neutrófilos y los macrófagos. Hay además una serie de múltiples pasos que incluyen adherencia de las células fagocíticas al endotelio capilar, migración al sitio de la inflamación a través de quimotaxis, opsonización del material extraño a través de complemento e inmunoglobulinas, liberación de FAP, digestión de gérmenes dentro de la célula y finalmente muerte bacteriana por degradación (161) y la consecuente alteración vascular que provoca hipoperfusión como evento final del proceso.(Fig.20)

También intervienen en este sistema de respuesta inmunológica las citocinas lo que propicia la comunicación entre célula y célula de las cuales hemos mencionado hasta 15 interleucinas que aunque son parte del sistema no específico también pertenecen al sistema específico en respuesta a la estimulación antigénica lo que describiremos más adelante. El factor de necrosis tumoral es uno de los mediadores de la respuesta inflamatoria generalizada final compartiendo muchas de las acciones con las interleucinas como ya hemos analizado y finalmente los interferones que interfieren con las superinfecciones víales y permiten ampliar el reconocimiento antigénico.(162)(163)(164).

El sistema inmune específico: incluye a los linfocitos B y T y a las células presentadoras de antígenos como los macrófagos. El reconocimiento del antígeno, degradación y expresión en la superficie celular del macrófago, es probablemente el paso inicial en la respuesta inmune específica(165) La interleucina 1 es producida y el linfocito T-Helper capta al antígeno extraño en contiguidad con el antígeno HLA-DR de clase II de histocompatibilidad sobre la superficie del macrófago. El linfocito T helper activado (CD4) produce IL-2 y a su vez estimula la maduración de las células B dentro de las células plasmáticas con la consecuente producción de anticuerpos, además de la expansión clonal.(166) Los anticuerpos producidos mediante este mecanismo son específicos para el antígeno extraño y los linfocitos B de memoria son entonces capaces de una intensa respuesta secundaria contra el antígeno previamente reconocido. Los linfocitos T supresores (CD-8) pueden también ser activados mediante estos procesos de iniciación, particularmente si la prostaglandina E2 (PGE2) es liberada por los macrófagos y estos linfocitos T supresores probablemente inhiben a su contraparte CD4 (167)

FALLA ORGANICA MULTIPLE EL ACIDO ARAQUIDONICO

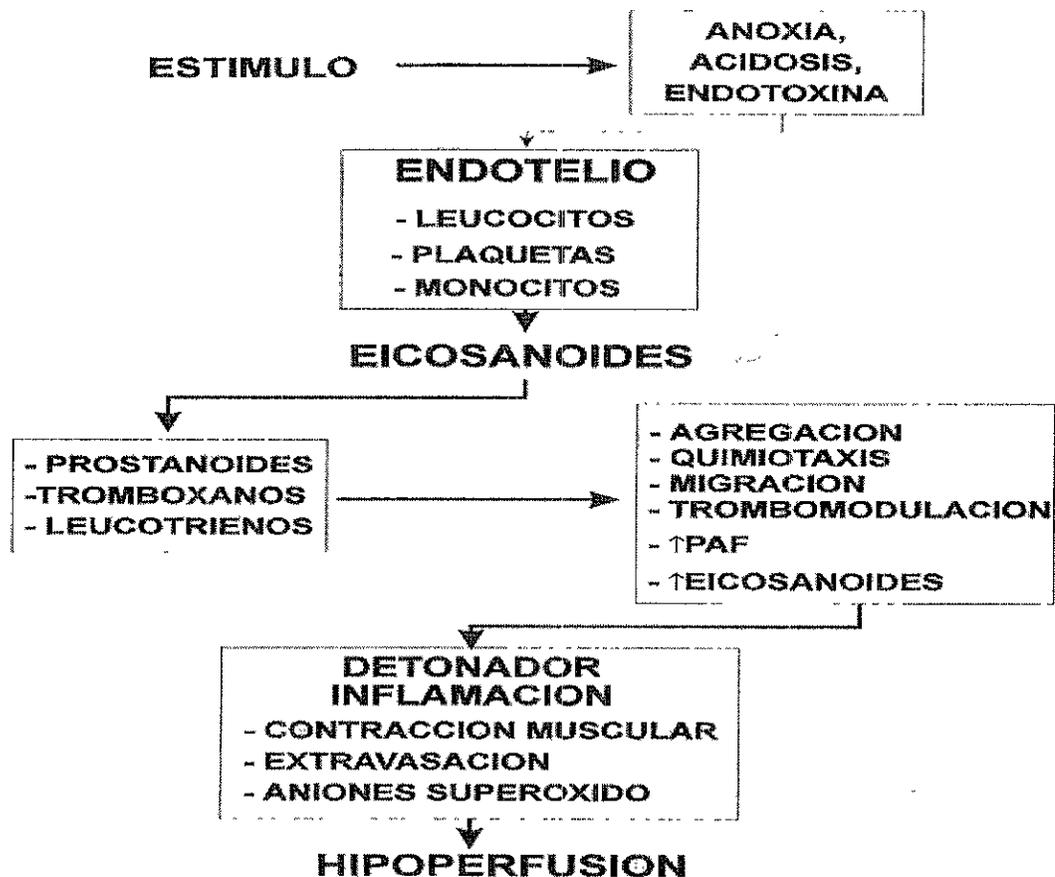
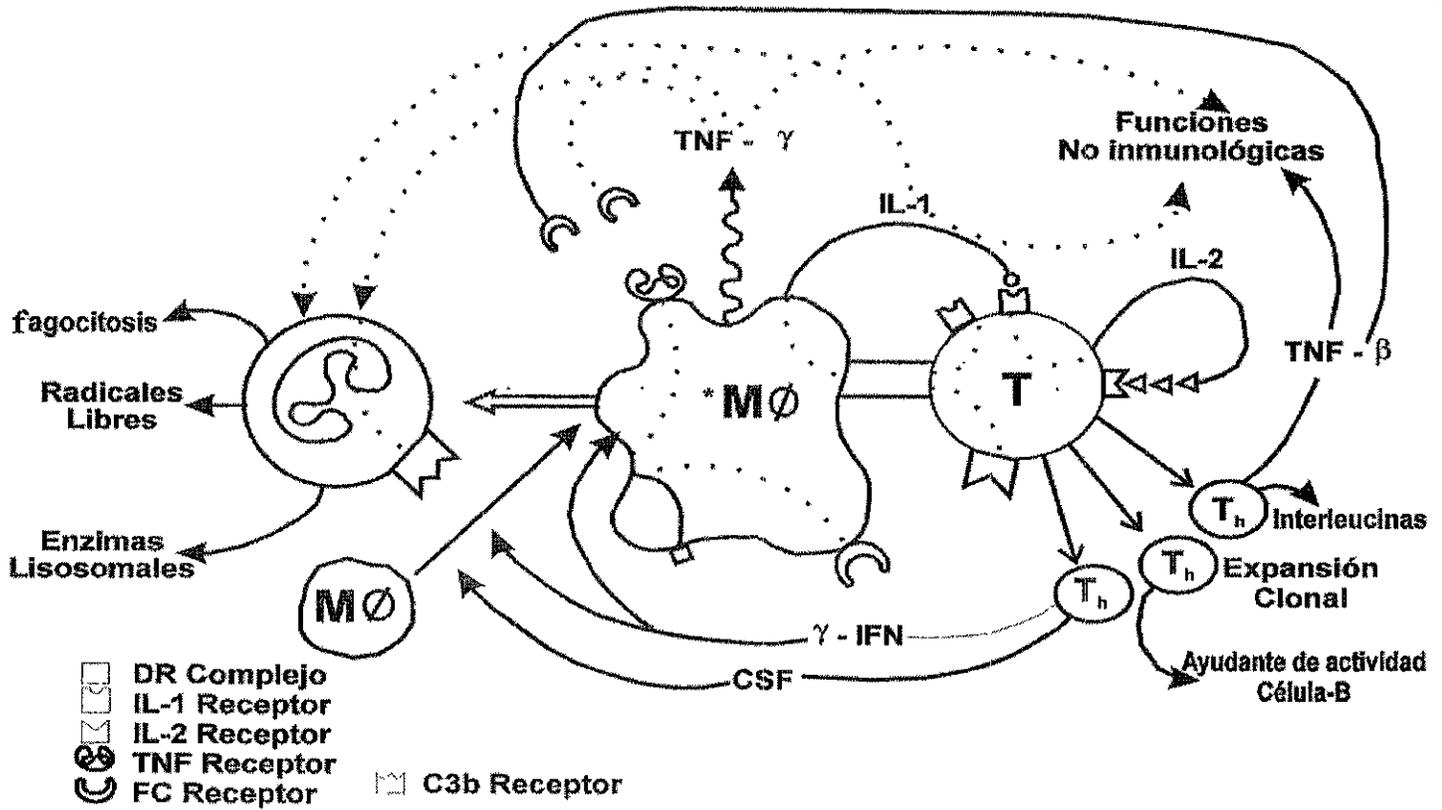


FIGURA 19 Acción del ácido araquidónico en el proceso inflamatorio. En la gráfica se muestra el estímulo que puede ser anoxia, acidosis, o alguna endotoxina. El ácido araquidónico es producido por destrucción de membranas celulares por lesión del endotelio y acción de la fosfolipasa A. El ácido araquidónico es degradado por lipooxigenasa y la ciclooxigenasa en las diferentes prostaglandinas teniendo varias acciones en proceso inflamatorio y finalmente es el detonador de la inflamación y sus consecuencias. Critical Care Med, abril, 1993.

FIGURA 20. LA RESPUESTA INMUNE EN LA INFLAMACION MALIGNA.



Crit Care Clin 1992

Los participantes no específicos como las citocinas, mediadores inflamatorios, FNT, CSF, IFNs, y el proceso mismo de la fagocitosis son a menudo dependientes de los procesos específicos como tal, así como la liberación de radicales libres (ver delante) y de enzimas lisosomales. Por ejemplo la fagocitosis es mucho mas eficiente para antígenos opsonizados y en general, los sistemas específicos amplifican la respuesta no específica.(152)(fig.20)

INICIACIÓN DE LAS ALTERACIONES FISIOPATOLOGICAS EN EL PROCESO SEPTICO EN EL SDOM.

Las alteraciones fisiopatológicas que constituyen el proceso séptico pueden ser inducidas por agentes microbianos cuando hay infección sistémica o por productos tóxicos de agentes patógenos que son liberados de sitios de infecciones focales.(168) La respuesta sistémica inflamatoria va a depender de la habilidad del huésped para reconocer las sustancias extrañas dentro del torrente sanguíneo o en los tejidos, se desarrollan una serie de mecanismos para neutralizar a los microorganismos y sus productos y para facilitar el aclaramiento bacteriano, sin embargo el huésped tiene que pagar un precio dañando sus propios tejidos hasta alcanzar ese objetivo.(104) Las armas humorales y celulares del sistema inmune participan en estos esfuerzos para mantener un estado fisiológico adecuado. El sistema reticuloendotelial y los fagocitos circulantes remueven las bacterias opsonizadas a través del complemento y los anticuerpos, aunque se había pensado por muchos años que la bacteria misma o sus componentes de pared como endotoxinas de los gram-negativos o los complejos de ácido lipoteico-peptidoglicano de los grampositivos, eran en gran medida responsables de los diferentes efectos tóxicos en los tejidos.(104) sin embargo evidencias actuales indican que la mayoría de los efectos fisiológicos generados por la infección bacteriana dependen de la interacción compleja de las citocinas proinflamatorias que son producidas rápidamente por los macrófagos, las células endoteliales y otros elementos celulares ya analizados en respuesta a la exposición de los productos bacterianos para protección del huésped existen otras sustancias entre las que se encuentran una multitud de mediadores ya bien caracterizados y de los cuales hemos hecho mención anteriormente tales como: interleucinas, FAP, IFNs, derivados del ácido araquidónico etc., y otras sustancias todavía no identificadas que se sabe participan en la amplificación de la respuesta inflamatoria. El sistema del complemento junto con los leucocitos y los anticuerpos constituyen las armas celulares y humorales para proteger al huésped de infecciones bacterianas y micóticas, es esencial para la homeostásis pero también puede provocar lesión tisular (169) De los dos caminos de activación del complemento, la vía clásica requiere del complejo inmune antígeno-anticuerpo para su activación y la vía alterna se activa por una variedad de sustancias que incluyen: polisacáridos de las bacterias, endotoxinas y algunos complejos inmunes, por lo tanto ésta última es la primera línea de defensa, ya que funciona en ausencia de anticuerpos específicos y aunque el sistema del complemento es importante en la lisis y fagocitosis de las bacterias, su sobreestimulación puede tener efectos deletéreos y de esto depende el incremento de la permeabilidad capilar por liberación de histamina y la repercusión vascular que en un momento dado agrava la hipotensión como parte del SDOM. (ver delante) (169)

La asociación de alteraciones de la coagulación con la sepsis es bien reconocida. La vía intrínseca de la coagulación puede ser activada por una interacción directa entre la endotoxina y el factor XII.(Hageman)(170) Una vez que este factor ha sido activado se inicia la secuencia de la coagulación que eventualmente resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina, además, las endotoxinas directamente o a través la participación de las citocinas, pueden inducir la liberación del factor tisular por los monocitos y por las células endoteliales y como consecuencia activar el

factor VII y el sistema extrínseco de la coagulación, (170) alteraciones profundas en ambas vías de la coagulación pueden llevar al desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID) El factor XII también estimula la conversión de kaliceína y la conversión subsecuente de quiminógeno a bradicinina y este último actúa como un potente vasodilatador que puede producir efectos adversos en el sistema vascular incluyendo el incremento de la permeabilidad vascular y disminución de las resistencias vasculares acentuando la hipotensión.(170)

A todo esto se agrega liberación de beta endorfinas de la pituitaria en respuesta a este estado de estrés (171) y todo ello contribuye a desarrollar el estado de shock séptico, aunque ésta liberación de endorfinas también esta presente en el shock hemorrágico, cardiogénico, anafiláctico o en los pacientes con quemaduras y se sabe que las beta endorfinas producen vasodilatación y depresión cardiovascular, fuga capilar, e hipotensión (172) y es posible que este péptido funcione como neurotransmisor y regulador de las respuestas periféricas o como analgésico endógeno para controlar dolor y ansiedad.(104)

Los agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos, protozoos, espiroquetas, y rickettsias) o sus toxinas, pueden interaccionar con el endotelio vascular induciendo lesión endotelial, degranulación y desequilibrio de las propiedades procoagulantes y antitrombóticas de la pared vascular como ya vimos, esto facilita la interacción del endotelio con los factores de coagulación y de la fibrinólisis, así como las plaquetas y los leucocitos, al tiempo que todas las células citadas pueden interaccionar y activarse directamente con las endotoxinas, estas células endoteliales lesionadas y activadas por acción directa de los agentes infecciosos o de las endotoxinas y/o a través de los mediadores liberados por los leucocitos, expresan en sus superficie un factor tisular (factor III) y liberan PAF, IL-1, IFN gamma, PGI₂ y factor relajante vascular.

Los monocitos activados por endotoxinas o agentes infecciosos directamente o a través de mediadores como el IFN o el leucotrieno B₄ expresan o liberan FNT, Inhibidor de los activadores del plasminógeno (PAI) e IL-1.(173)(174)(175)(176)

Así también los granulocitos polimorfonucleados (PMN) por acción de las endotoxinas o los agentes infecciosos, se activan y degranulan al tiempo que producen radicales de oxígeno libres (ver delante) que son marcadamente tóxicos y liberan enzimas lisosomales, principalmente elastasa que, en presencia de los radicales libres de oxígeno puede producir proteólisis y lesión, endotelial, ya que los radicales de tóxicos impiden la inhibición de la elastasa por la alfa-1 antitripsina. En la activación de los PMN pueden actuar como desencadenantes el factor XII activado y los factores estimulantes de las colonias (CSF-GMM o CSF-G) que a su vez habrán sido activados o liberados por la acción de LTB₄ o del factor 5 del complemento(C5a).(174)(175)

Por último los linfocitos T, por acción del agente infeccioso se activan y liberan IFN, PAF e IL-1.(176)(177)(178)

Las figura (21) muestra la secuencia del daño endotelial a partir del foco infeccioso exponiendo las principales activaciones de los mediadores así como el mecanismo del compromiso hemodinámico y shock que analizaremos con más detalle posteriormente, y las figuras (22) y (23) muestran las acciones de los mediadores liberados a partir de la activación de los PMN y los linfocitos

FIGURAS 21, 22, 23.

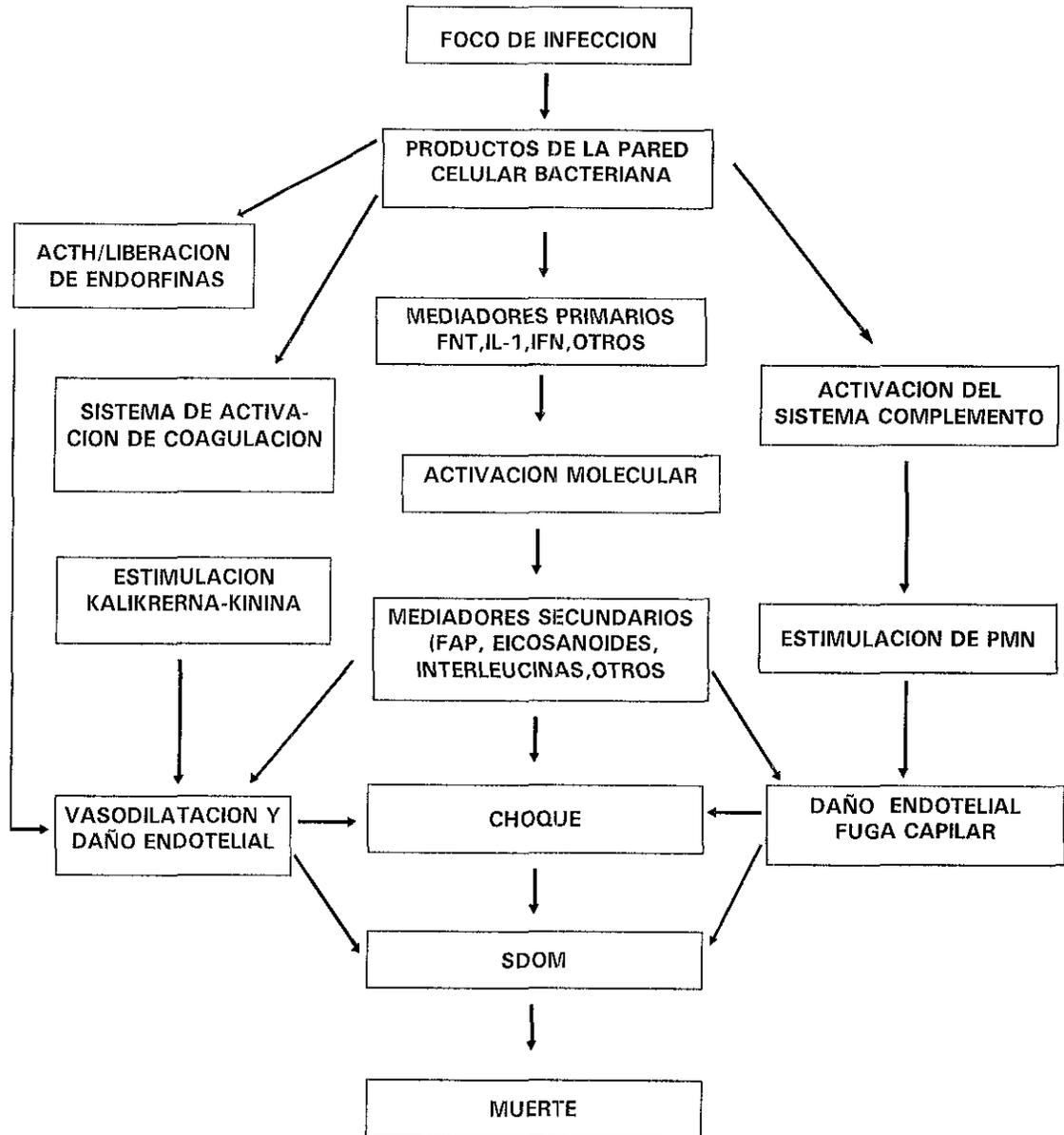


Fig 21. Muestra la secuencia del daño endotelial a partir del foco infeccioso exponiendo las principales activaciones de los mediadores.

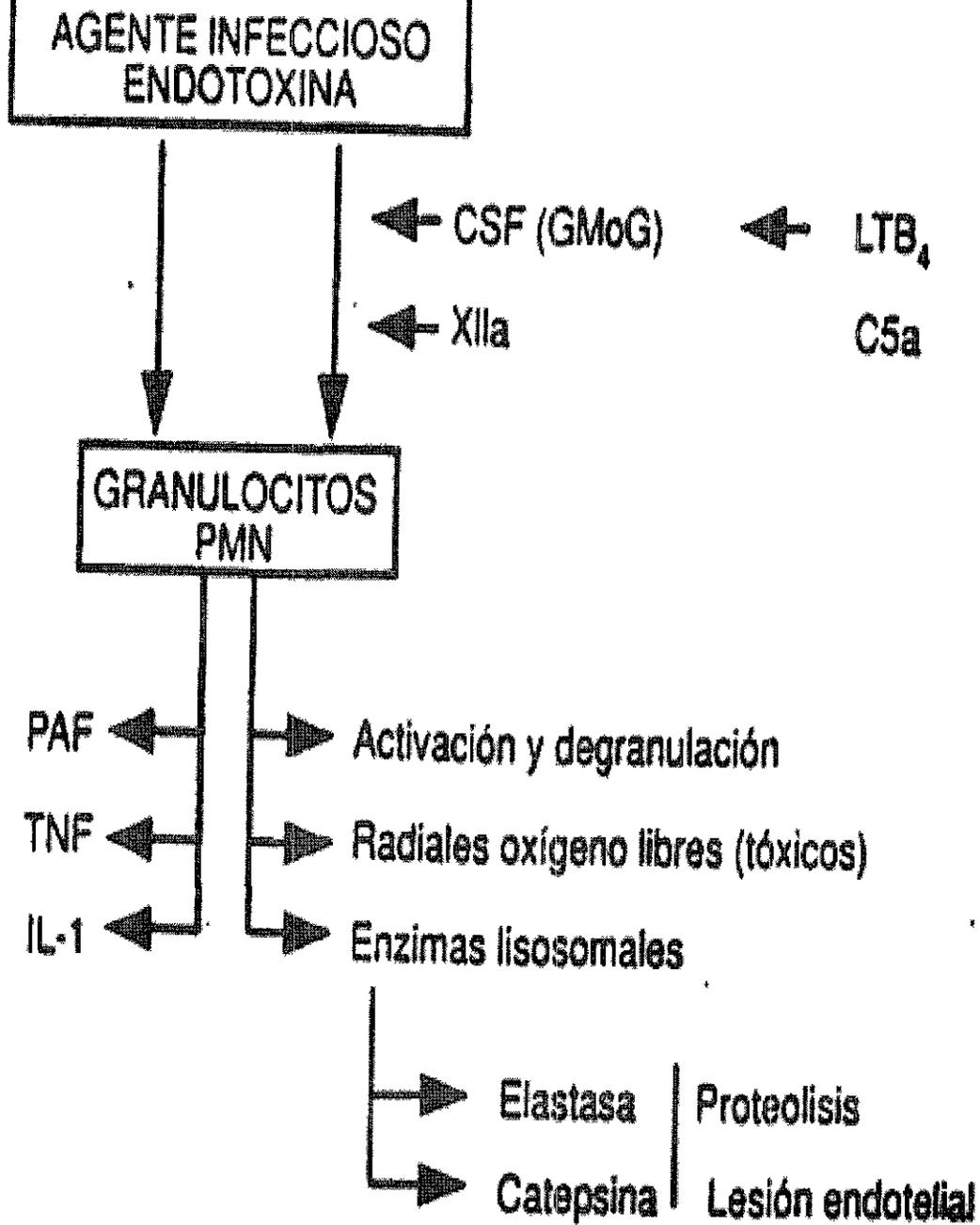


Figura 22 Acciones de los mediadores liberados a partir de la activación de PMN.

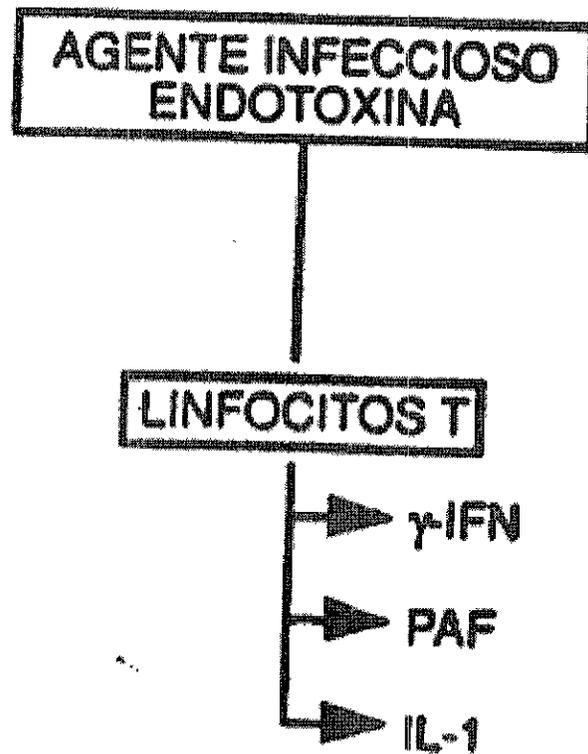


FIGURA23 Acciones de los mediadores liberados a partir de la activación de los linfocitos T.

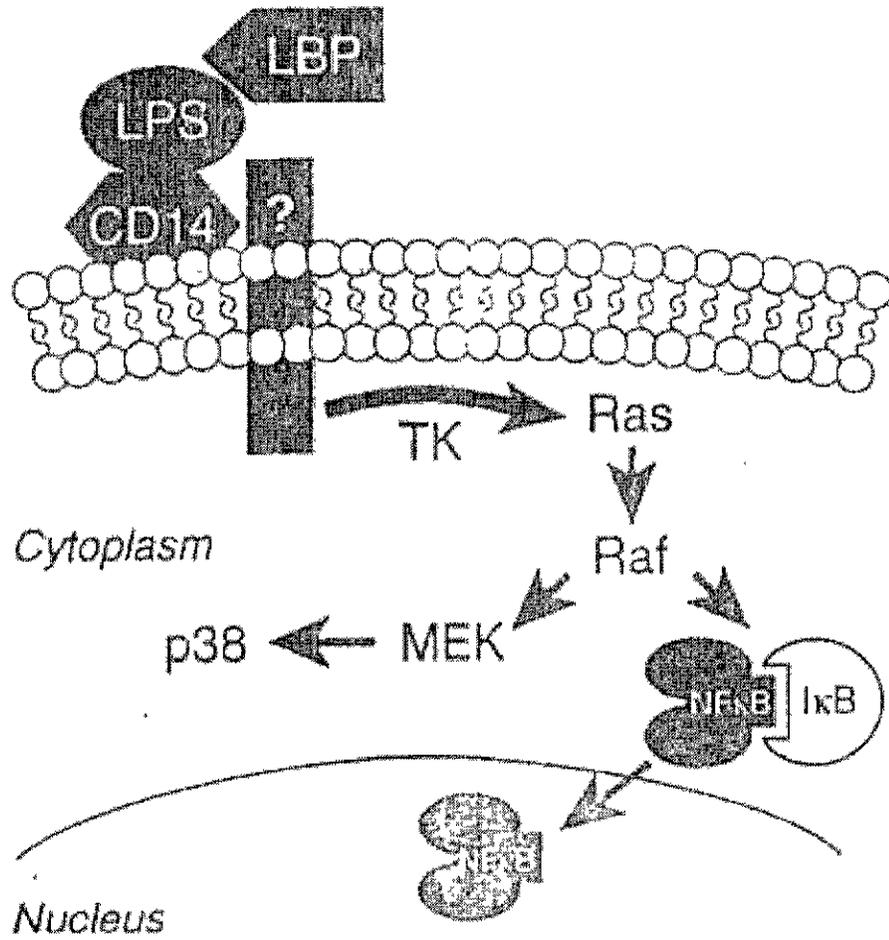
BASES MOLECULARES Y GENÉTICAS EN EL SRIS Y DESARROLLO DEL SDOM:

En contraste con todo lo establecido anteriormente que ha sido estudiado en humanos los aspectos genéticos del SDOM, en su mayoría son estudios realizados en animales y se espera confirmación en humanos, Desde 1980 Fry (178^a) encontró que la muerte en el SDOM es la expresión más común del estado séptico descontrolado y desde entonces se busca la relación que existe entre sepsis y SDOM de lo cual ya hemos hablado anteriormente. Habiéndose demostrado que no solamente el lipopolisacárido (LPS) o la toxina juega un papel importante en la génesis de esta relación sino que también su adsorción por anticuerpos monoclonales altamente específica puede prevenir la muerte. (178b)

El LPS parece interactuar con una proteína circulante denominada proteína fijadora del LPS denominada LBP(178c) que lo transporta y posteriormente lo fija al receptor CD14 de las células mononucleadas, (178d) estas células estimuladas sintetizan y secretan FNT(178e) y posteriormente IL-1B(178f) y además activan y expresan los genes específicos que intervienen en el proceso inflamatorio. (178 -n) La adsorción específica del FNT alfa con anticuerpos monoclonales o la interferencia con la acción de IL-1 recombinante reducen marcadamente el grado de mortalidad por el efecto de la endotoxina (178G)(178h) lo que confirma el papel esencial de estos mediadores en el desarrollo del SDOM y muerte.

Una de las mayores paradojas en este síndrome es de que también las señales dadas por el FNT alfa y la IL-1 son esenciales para recobrase del estado séptico (178i) y parece haber indicios de que esto tiene que ver más que con las señales dadas con la respuesta de las células blanco afectadas. La endotoxina junto con las citocinas inducen la expresión de quemocinas y las moléculas de adhesión como la selectina E, moléculas 1 de adhesión intercelular, molécula 1 de adhesión de células vasculares y la CD31 del endotelio, así como la selectina L y las integrinas beta-2 en los leucocitos, como resultado de todo esto lo monocitos y los PMN son reclutados al sitio de la invasión bacteriana (178ñ) (178°) donde destruyen y fagocitan a la bacteria invasora. El LPS también activa el complemento con la generación subsecuente de ataque a la membrana, mediante este complejo que incrementa la destrucción de la bacteria. El mecanismo molecular mediante el cual, el LPS activa a los macrófagos, células endoteliales y otros efectores ya ha sido descrito, el LPS es ligado por la LBP que es una de las proteínas de fase aguda de 60 KD sintetizada en el hígado y presente en el plasma (179^a), ésta facilita la transferencia del LPS a la molécula receptora CD14, una glicoproteína de 55 KD que se encuentra en la membrana de los monocitos y de los PMN, ya que la CD14 es una proteína de glucosilfosfatidilinositol carece de una señal de traducción intracelular así que se asocia a otra proteína aún desconocida que puede ser responsable de la traducción de la señal y la subsecuente inducción de la producción de citocinas. La señal inicial de la CD14 y sus proteínas asociadas ocurre a través de la actividad de la tirosinasa (TK)**Ras-Raf** y otro componente del camino de la proteínasa de la activación mitógena (MAP) induce la transcripción de los genes generados por el LPS mediante la localización nuclear del "factor nuclear KB" de transcripción (NF-KB) y señales adicionales también son transmitidas incluyendo las señales de traducción del RNA mensajero (mRNA) del FNT alfa que parece estar mediado por un homólogo de la proteínasa de activación mitógena (MAP) P-38. (fig A).

FIGURA A:



Datos recientes indican que las concentraciones del LBP en pacientes adultos sanos son de 4 mcg por ml y éstos se elevan cuando hay una infección bacteriana significativa como en la meningococcemia, sepsis peritoneal y enfermedad inflamatoria intestinal; los niveles de LBP elevados aparecen en plasma y sin embargo parecen ser independientes del pronóstico o de la pobre evolución del paciente (179b)(179c).

Aunque el reconocimiento de las endotoxinas por las células inmunes está designado para activar la muerte bacteriana hay numerosos efectos sistémicos adversos de las citocinas que ya hemos analizado y que inciden en diversos órganos y sistemas.

Por otro lado existe una modulación endógena celular a la respuesta inflamatoria, adicional a la respuesta inicial en donde la bacteria es procesada por otros mecanismos que contribuyen a la mayoría del aclaramiento de la endotoxinas, así pues los neutrófilos y los fagocitos tisulares interiorizan a la endotoxina por medio del receptor CD14 y por otra vía independiente y una gran proporción de ésta endotoxina también es catalizada y transferida por el LBP al CD-14 soluble (s-CD14) y subsecuentemente a las lipoproteínas de alta densidad en el plasma (HDL) que producen la neutralización de la endotoxina; también datos recientes indican que la endotoxina se fija a una proteína específica del neutrófilo de 55 KD llamada proteína potenciadora de permeabilidad bactericida (BPI-bactericidal/permeability increasing protein) la cual es semejante en un 45% en la secuencia de aminoácidos a la LBP (179d)(179e). Esta BPI cubre un amplio rango de formas de LPS ya sean libres en la circulación o adheridas a las membranas de las bacterias (179f) (179g). No obstante que el LBP promueve la respuesta inflamatoria mediante la transferencia del LPS al CD14, el LPS ligado a los bloques de BPI transfieren el LPS al CD 14 y por lo tanto previenen la respuesta inflamatoria (179h) (179i). Las actividades inducidas por la endotoxina e inhibidas por la BPI o por los fragmentos terminales N del mismo BPI incluyen: liberación de FNT alfa, interleucina 1, IL-6, IL-8, en la sangre o por células mononucleares; generación de radicales libres, liberación de óxido nítrico, activación de complemento y factor de expresión tisular por los monocitos de sangre periférica y células endoteliales (179j) (179k) además de la neutralización de endotoxinas. La unión del BPI a la membrana externa de la bacteria lleva a una rápida permeabilización de la misma y a una activación de las enzimas que degradan las capas de fosfolípidos y péptidoglicanos que finalmente destruyen a la bacteria (179l) (179m), ésta actividad bactericida se ha descrito en contra de numerosas bacterias gram negativas que incluyen E-coli, klebsiella pneumoniae, pseudomona aeruginosa, y nisseria meningitidis, una vez que la respuesta inflamatoria se ha iniciado también una respuesta antiinflamatoria se desencadena simultáneamente, ésta última incluye activación de citocinas antiinflamatorias, (receptor antagonista de IL-1[IL-IRA] , IL-10); citocinas solubles receptoras (receptor soluble 1 de FNT [FNT-R1] y FNT R2). En contraste los mecanismos moleculares de la activación de las bacterias gram positivas en el proceso inflamatorio han sido poco estudiados se sabe que muchos componentes de las bacterias gram positivas inducen la cascada de las citocinas incluyendo exotoxinas y componentes de la pared como peptidoglicanos y ácido lipoteicoico, en estafilococo aureus induce FNT alfa y producción de IL-1 por los macrófagos; sin embargo la dependencia del CD14 para las señales intracelulares permanece en controversia (180^a), se sabe más sobre el estreptococo pneumoniae (180b). La producción de FNT alfa, IL-1 e IL-6 inducido por la bacteria no es inhibido por el bloqueo del receptor CD 14 (180c), mientras que la producción de citocinas inducidas por la pared celular del pneumococo sin son inhibidas por el bloqueo del receptor CD14 y aunque los componentes de la pared celular de ésta bacteria se fijan a los receptores del factor de activación plaquetaria no se traduce ninguna señal intracelular. Esto sugiere que existen mecanismos dependientes del receptor CD 14 y otros independientes pero no se excluye una convergencia intracelular de las vías de traducción de éstas diferentes señales.

Predisposición genética en el SRIS

Dos pacientes pueden sufrir la misma infección bacteriana y uno sobrevive mientras el otro sucumbe al shock y al SDOM, la existencia de la predisposición genética ha sido hipotetizada en muchos de los trabajos en donde se han enfocado estos aspectos, se encuentran en la respuesta de FNT alfa y en relación con el pronóstico y la misma inflamación. El gen humano de FNT alfa está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en una región que contiene los complejos de mayor histocompatibilidad (MCH). (180d) (181^a). Mediante estas moléculas de MHC el sistema inmunitario es capaz de discriminar entre una respuesta nociva o ineficiente un antígeno al identificarlo como propio o no propio al presentárselo a las células TCD4 y TCD8, en esta región se encuentra el complejo del gen del sistema de antígenos de los leucocitos humanos, el HLA (human leukocyte antigen). Esta familias de super genes de inmunoglobulinas y sus correspondientes productos de glucoproteínas se dividen en dos clases de acuerdo con sus propiedades bioquímicas y funcionales en HLA clase I y el HLA clase II, entre estos dos se encuentra el HLA clase III. Las moléculas de clase I y II se pueden distinguir en razón de su estructura, distribución tisular y función, los de clase I incluyen las moléculas clásicas de histocompatibilidad localizadas en los locus HLA-A, IB, C y los de clase II que están en los locus HLA-DR, DQ y BP. Los de clase I entre otras funciones presentan al antígeno ante el receptor CD8 del linfocito T que generalmente es citotóxico y éste es reconocido en combinación con la molécula clase I del HLA, por ejemplo cuando los antígenos de un virus se fragmentan en péptidos, se unen a la molécula clase I y son presentados al receptor CD8 de la célula T asesina y una vez reconocido el antígeno viral mata a la célula blanco que lleva todo el antígeno viral. Las moléculas clase II captan al antígeno como péptido procesado que es reconocido por el receptor CD4 del linfocito T, generalmente colaborador y en forma general en condiciones no fisiológicas de trasplante a la molécula II unida a fragmentos antigénicos no identificados sobre la célula del receptor despertando una respuesta en las células T transplantadas del donador lo que da como resultado una reacción de injerto contra el huésped (181^a).

Estas moléculas I y II contienen polimorfismos lo que quiere decir que el sitio de captación de antígeno no es siempre constante y aunque existe cierta selectividad para los antígenos carecen de una especificidad fina de captación como puede tener una inmunoglobulina.

Las moléculas clase III abarcan los componentes C2 y C4 de la vía clásica de complemento y el factor B de properdina de la vía alterna, éstas moléculas clase III no se activan como antígenos de trasplante ni presentan antígenos a las células T, la localización de los genes del complemento dentro del complejo HLA permanece sin explicación. En esta región también se encuentran los genes que determinan la 21 hidroxilasa A y B de la vía de la biosíntesis de esteroides (181^a) codificada en el gene C yp21b adyacente al HLA-DR clase I (181b) y junto con los genes del complemento aunque no se especifica su localización se ha esquematizado en las regiones HLAB y DR.

El sistema HLA es polimorfo en extremo y tiene múltiples formas alternativas llamadas alelos del gene en cada locus conocido, por ejemplo hay por lo menos 24 alelos diferentes en el locus HLA-AA y al menos 50 alelos distintos del locus HLA-B y cada alelo determina la estructura de una proteína glucoproteíca, y las distancias entre los genes se han determinado en kilobases (KB). Debido a su estrecha unión la combinación de alelos en cada locus de un cromosoma por lo general se hereda como una unidad y a ésta se le conoce con el nombre de haplotipo y debido a que cada individuo hereda un cromosoma de cada padre cada uno tiene dos haplotipos HLA así todos los genes HLA son co-dominantes de manera que se expresan ambos alelos de un locus determinado HLA sobre las células; uno de cada padre.

Basadas en la herencia mendeliana existe un 25% de oportunidad de que dos descendientes compartan dos haplotipos, 50% de que compartan un haplotipo y 25% de que no compartan ninguno y sean totalmente HLA incompatibles (181^a). Debido a que la pareja humana se forma al azar la frecuencia para encontrar un alelo determinado en un locus HLA con un alelo determinado en un segundo locus HLA debiera ser el producto de las dos frecuencias de cada alelo en la población sin embargo estas combinaciones se ve que exceden lo esperado y a este fenómeno se le denomina fenómeno de desequilibrio del eslabonamiento y es una diferencia entre las frecuencias observadas y las esperadas (181^a).

En cuanto a la localización del gene del factor de necrosis tumoral alfa en el cual está enfocada la diferente respuesta al SRIS éste está localizado en la región HLA clase III a 250 KB del centrómero del cromosoma y a 350KB de la región telométrica del mismo, el gene que codifica al factor de necrosis tumoral beta (linfotóxina) flaquea al factor de necrosis tumoral alfa y ambos genes están organizados en forma similar, la aplicación de LPS en monocitos causa un incremento en la transcripción y traducción del factor de necrosis tumoral alfa y ésta transcripción está determinada por todos los factores de transcripción dentro de las cinco regiones que flanquean el gene del mismo factor de necrosis tumoral alfa que contiene aproximadamente 210 nucleótidos además de varios factores de transcripción y sitios de unión así como otros elementos reguladores y sitios de represión. La posición del gen del factor de necrosis tumoral alfa dentro de la región que codifica en MHC ha generado especulaciones en relación al papel del factor de necrosis tumoral alfa y sus alelos dentro del MHC y su relación con diversas enfermedades en particular aquellas con componentes autoinmunes e inflamatorias.(181a).(181b)

Diversos estudios han demostrado las variaciones individuales en la constitución o estimulación de la expresión del FNT alfa asociada a ciertos alelos de la fracción HLA-DR, (181c)(181d) la producción y el nivel del FNT alfa también depende de los haplotipos HLA-DR+, HLA-DR5, así como del HLA-DQW1+ que presenta una baja producción del FNT alfa (fenotipo de baja respuesta) mientras que la fracción HLA-DR3+ y la HLA-DR4+, presentan alta producción de FNT alfa. (fenotipo de alta respuesta)(181c)(181e)(181f).

Generalmente la alta producción de FNT alfa esta implicada en la progresión de las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide, mientras que la baja producción esta asociada a mayor susceptibilidad en las enfermedades infecciosas .

Hay una creciente investigación que apoya que la variabilidad genética de la producción del FNT alfa puede afectar el pronóstico de las enfermedades tales como la sepsis por meningococcemia, malaria y enfermedades autoinmunes.

Los polimorfismos de las cuatro bases de guanina a adenosa dentro de las regiones que promueven la producción del FNT alfa se han descrito en las posiciones 376-308-238 y 163 del HLA (181f) (181g) y también se ha descrito un polimorfismo dependiente de la base de citosina en una estrecha región de la posición 70 (181g) y además un fragmento NcoI de restricción en un polimorfismo largo (RFLP) que existe en el primer intrón del FNT beta y también se han detectado varios microsatélites en diversas posiciones dentro del locus del FNT beta (181h)(181i).

Correlación clínica y genética en el SDOM.

Algunos autores han detectado (181j) sin embargo que no existe correlación entre el polimorfismo de la posición 238 y la inducción del FNT alfa por el LPS y por otro lado se ha asociado al NcoI RFLP del locus de la producción del FNT beta como uno de los polimorfismos que más determinan la variabilidad de los niveles de FNT alfa sin embargo

esto aún es controversial y se ha visto que en homocigotos para el FNT beta o sea alelos sin la fracción NcoI RFLP liberan significativamente más FNT alfa bajo la estimulación del LPS que aquellos individuos homocigotos para la fracción RFLP de FNT beta 1 y sin embargo las diferencias precisas en la variabilidad de la producción del FNT alfa aún no han sido bien determinadas y en contraste los individuos homocigotos para FNT beta 1 liberan más FNT alfa que aquellos individuos homocigotos para la fracción de FNT beta 2 y los individuos heterocigotos para las fracciones del FNT beta 1/FNT beta 2, muestran una gran liberación de FNT alfa ante la inducción por la endotoxina (180d).

En un reciente estudio realizado en pacientes con sepsis severa por diversas etiologías bacterianas se vió que los pacientes homocigotos para el FNT beta 2 tuvieron una alta mortalidad y niveles altos de FNT alfa en contraste con los heterocigotos o para los homocigotos del FNT beta 1 y se concluyó que la fracción NcoI RFLP del FNT beta 2 aparece como un marcador genético para pacientes con una elevada respuesta al FNT alfa y con pobre pronóstico en la sepsis severa (181k).

Otros autores (181e) han encontrado ésta asociación estadísticamente significativa entre la inducción de la liberación del FNT alfa por el LPS y el genotipo de microsatélites del FNT alfa; así entonces la producción del FNT alfa está correlacionada con el alelo FNT a2-a6 y a10 con una baja producción y los alelos FNT a4 y a11 con una alta producción aunque también se ha descrito que el alelo FNT a2 es de alta producción.

Por otro lado un polimorfismo en la posición 308 ha sido asociado con el haplotipo HLA-A1-B8-DR3-DQ2 como un determinante en la producción del FNT alfa en las enfermedades infecciosas (181l)(181m), así mismo al alelo FNT 2 heterocigoto se le ha demostrado una asociación con la sepsis severa y producción del FNT alfa, así como con altos índices predictivos fisiológicos y de supervivencia en el SDOM (181n) y también a los genotipos heterocigotos NcoI-RFLP, FNT beta 1,1/FNT beta 2 o los homocigotos FNT beta 1,1/FNT beta 1,1, se les ha asociado a mayor supervivencia comparado con los genotipos homocigotos FNT beta 2/FNT beta 2 (180d).

Parece ser que el polimorfismo en la región 308 tiene influencia sobre el factor de transcripción del FNT alfa en respuesta a la endotoxina aunque se tienen resultados contradictorios, algunos autores han demostrado que el alelo FNT 2 está asociado a mayor inducción de los niveles de FNT alfa de transcripción que el alelo FNT 1(181ñ).

Inicio de la respuesta celular:

Después de que un ligando se ha unido y ha reconocido al receptor la respuesta celular sobreviene y se desencadena una serie de eventos denominados transducción de señal; esto activa o inhibe una serie de proteínas preexistentes y se suceden cambios en la biosíntesis celular de traducción, postraducción, transcripción y degradación de sustratos; un ligando único puede unirse a diferentes receptores o generar diferentes respuestas o alternativamente unirse al mismo receptor en dos diferentes condiciones celulares y generar dos o más respuestas diferentes o divergentes incluso, los caminos de la señal de transcripción imparten especificidad a la respuesta biológica y por lo tanto pueden ofrecer blancos terapéuticos únicos, como aquellas señales patológicas que puedan ser interrumpidas mientras otras señales adaptativas se llevan a cabo. (181o)(181p).

EL FNT alfa afecta a las células en forma diferente a través del inicio de distintas señales celulares de caminos de transducción y a través de éstos caminos se llevan a cabo dos distintos tipos de respuesta celular: a) activación de la maquinaria celular en la participación de la respuesta inflamatoria y b) el suicidio celular a través de la vía de la apoptosis (181q).

Factor nuclear kappa B. (NF-kB):

La mayoría de la respuesta inflamatoria inducida por el FNT alfa depende de la activación del NF-kB que es un factor de transcripción capaz de ligarse al DNA en sitios específicos en las regiones y promueve un gen y acelera la transcripción de DNA a RNA, los factores de transcripción interactúan con otras proteínas y el DNA, en complejos muy largos. Estos complejos pueden activar o reprimir la transcripción y las proteínas que participan en la transcripción son conocidas como coactivares o corepresores.

La estructura del NF-kB pertenecen a la familia Rel de los factores de transcripción, éstas proteínas comparten una región común; los dominios Rel y su actividad por numerosos estímulos proinflamatorios incluyendo el FNT alfa, el dominio Rel es mediador en la dimerización en las proteínas familia Rel (P50 y P65) así como la unión de los dímeros Rel que especifican la secuencia del DNA y esto es lo que activa la transcripción. Las diferentes combinaciones de los miembros de la familia Rel pueden unirse unos a otros con diferentes afinidades y los diferentes dímeros de las proteínas Rel se unen a diversos sitios de kB en la promoción de genes con diferente afinidad.

Las diferentes afinidades entre los monómeros Rel y entre el dímero en su sitio de unión del DNA son tomados en cuenta tanto para la especificidad como para la diversidad de la respuesta mediadora de las proteínas Rel. Un importante gen NF-kB inductor del FNT alfa incluye: com ponente del complejo de citocinas, factor tisular, síntesis de óxido nítrico inductible, moléculas de adhesión,(180d)(181r). Otros activadores que contribuyen a la inflamación tales como interleucinas, interferón beta, GM-CSF, GCSF, VECAM-1, selectina E, ICAM-1; reactantes de fase aguda, proteína sérica amiloide, algunos compuestos del complemento hemolítico; proteínas NF-kB/IkB específico como: IkB(NF-Ikappa B alfa) P105, P100, C-Rel, Rel B, P50, angiotensina, y entre los mediadores que activan el factor nuclear kB se encuentran los productos bacterianos como el LPS, exotoxinas, citocinas como el propio FNT alfa y el FNT beta, interleucinas 1y 2, leucotrienos B4, factor inhibidor de linfocitos, productos virales, intermediarios de activación de radicales libres de O₂, mitógenos de célula B y T, rayos X y ultravioleta entre otros mediadores.

Para la activación del NF-kB se requiere de los factores de transcripción Rel para alterar la propia transcripción, éstas proteínas deben ser trasladadas hacia el núcleo. Así las proteína IkB se ligan a los dímeros de las proteínas Rel y las secuestran en el citoplasma y mientras todos estos componentes están listos para la activación, la unión del FNT alfa al receptor celular resulta en una rápida expresión de los genes reguladores del NF-kB, siendo el procesamiento de los complejos IkB Rel el último paso en la activación del NF-kB.

Las proteínas inhibitoras del factor kB son un grupo diverso relacionado a una región común análoga conocida como zona Ankyrin que es necesaria para ligar las proteínas IkB a las proteínas Rel, ésta región para el IkB liga a los aminoácidos del NF-kB que median su entrada al núcleo y finalmente la disociación del complejo IkB/NF-kB lleva a la fosforilación del IkB a dos residuos de serina y posteriormente al degradarse el inhibidor citoplasmático del NF-kB éste entra al núcleo. (181s)(181t)(181r).

FNT alfa, una señal de muerte celular, apoptosis.

El FNT alfa induce una señal de transducción en el camino que lleva a la apoptosis o la llamada muerte celular programada, caracterizada por fragmentación del DNA, condensación de la cromatina, contracción celular y edema de la membrana. La apoptosis elimina las células que están infectadas sin provocar una respuesta inflamatoria generalizada y se presentan ante estados fisiológicos como la isquemia leve o moderada llamada "estado de bajo flujo," en contraste la necrosis celular por falta de riego sanguíneo total, es un proceso menos violento para la periferia celular y más lento, hay una respuesta inflamatoria local, liberación de sustancias citotóxicas al espacio extracelular(182^a)

Varios receptores pertenecientes a la superfamilia del FNT alfa activan el camino que resulta en la iniciación del programa de muerte celular, ellos comparten una porción homóloga de sus genes intracelulares llamados "genes de muerte" que son necesarios para la señal de apoptosis.

La activación de FNT-R1 a través del FNT alfa puede llevar a una interacción de estos receptores en "genes de muerte" con los complejos de proteína. Para la señal de apoptosis el FNT R-1 se liga a las proteínas FAS asociadas al "gen de muerte" FADD a través de la proteína adaptadora TRADD y el complejo RIP (proteína interactuante del receptor), el FNT alfa induce entonces el complejo FNT R-1/TRADD/FADD/RIP que es necesario para que se inicie el proceso de apoptosis. (181q) (182b).

Respuesta inmunológica y apoptosis.

El sistema inmunológico también requiere de un método para el control celular en particular los linfocitos activados que dejarían a la deriva al huésped si se permitiera que proliferaran indefinidamente; para estas células el receptor FAS es el principal mediador de la apoptosis, éste es una proteína expresada en la superficie de los linfocitos T citotóxicos y la unión de éstos receptores FAS produce cambios morfológicos en los marcadores citoplasmáticos que favorecen la formación de los complejos de proteínas.

Este complejo de proteínas interactuando con sus contenidos FAS/FADD/RIP converge en el camino de la inducción de la apoptosis activado por el FNT alfa, ésta convergencia ocurre en un grupo de proteínas cuya función es partir proteolíticamente otras proteínas (182c)(182d).

Se reconocen otros inductores de muerte celular específicos que ya se han descrito como la IL-1B(178j), reconocido como enzima convertidora IL-1(ICE) la cual es una proteína que convierte la forma inactiva de IL-1 a forma activa y así ésta proteasa y otras dentro de la célula participan en la cascada que llevan a la apoptosis (182e) (182f).

Los linfocitos son las poblaciones celulares que ilustran en forma más clara la importancia de las funciones homeostáticas de la apoptosis por ejemplo en el Timo tiene que fracasar aproximadamente de 99% de los linfocitos para que produzca un solo linfocito T y los linfocitos B cuando se reorganizan para adquirir especificidad antigénica la mayoría lo hace en forma incorrecta y mueren por apoptosis. La sobreproducción de linfocitos no es un derroche sino que es indispensable para que en un momento dado cuando hay una infección el organismo pueda tener una expansión linfocitaria para poder defenderse y la forma de limitar o regular la expansión es a través de los mecanismos de apoptosis y si se tiene genéticamente determinados defectos en la producción como serían alteraciones en el receptor FAS se podría tener una deficiencia inmunitaria que se manifestaría en una infección

generalizada y así el sistema inmunitario se vería obligado a generar de forma aleatoria efectores para un número casi ilimitado de especificidades antigénicas y en gran parte de éstos efectores siguiendo la ley de la probabilidad acabarían dirigiéndose contra determinantes propios del organismo destruyendo principalmente aquellas células con potencial autoinmunitario y el hecho es que la expresión génica determinada o el bloqueo de la misma también determinada o inducida por fármacos (esteroides y radiaciones) a nivel de la transcripción induciría el programa de muerte celular (182^a).

Interacción del FNT alfa y sus señales en el camino de la transducción .

Los efectores fundamentales que determinan cuando una célula muere o vive, permanecen desconocidos, éstos efectores que determinan que camino será el escogido y cual el evitado también permanecen inexplicados. Pero uno de los productos génicos inducidos por el NF- κ B se ha encontrado que inhibe el camino de la apoptosis (182g) (182h)(182i). Esta función inhibitoria del NF- κ B ha sido demostrada en animales que han muerto al no tener una fracción del NF- κ B por apoptosis masiva de algún órgano, así mismo cuando existe una sobreexpresión del I κ B hay una inhibición de la translocación del NF- κ B nuclear y con el NF- κ B secuestrado en el citoplasma el FNT alfa induce la apoptosis. Así entonces su interrupción y un control selectivo del NF- κ B que induzca la activación celular de la apoptosis puede restaurar la homeostasis y el balance inflamatorio en el paciente con SDOM.(182j)(182k).

Se ha reconocido también al óxido nítrico generado como respuesta al estrés en la patogenia del SDOM como un mecanismo que altera disminuyendo el grado de muerte celular por apoptosis en células endoteliales, ya que cuando se induce la apoptosis por la presencia del LPS la generación de óxido nítrico es capaz de alterar el NF- κ B modificando su actividad de captación de DNA y así mismo el óxido nítrico causa una acumulación de I κ B sugiriéndose que la administración de óxido nítrico exógeno puede inducir el bloqueo de la apoptosis de las células endoteliales (183^a).

Se ha mencionado por último que una familia de las proteínas Bcl citoplasmática es la llave de la regulación en la muerte celular por apoptosis, éstas proteínas promueven la supervivencia al inhibir los adaptadores requeridos para la activación de las proteasas (caspases) que desmantelan la célula.

Algunas otras relaciones distantes en contraste promueven la apoptosis aparentemente a través de mecanismos que incluyen la movilización de proteínas que se adaptan en pro de la supervivencia celular mediante señales no apoptóticas, el balance entre éstas actividades competitivas determinan la suerte de la célula.

Los miembros de la familia Bcl-2 son esenciales para el mantenimiento de la mayoría de los órganos o sistemas (183b).

Muchos de los eventos de la apoptosis están localizados en la mitocondria incluyendo la liberación de activadores Caspase tales como el citocromo C así como los cambios en el transporte de electrones pérdida del potencial transmembrana mitocondrial que altera la oxidación reducción de la célula y participan en la producción de proteínas Bcl-2 que tienen funciones apoptóticas y antiapoptóticas. Las diferentes señales que convergen en la inhibición de estos eventos en la mitocondria y sus efectos son los que determinan la mayoría de los caminos en la muerte fisiológica celular (183c),

Hipoxia-isquemia y muerte celular (necrosis-apoptosis)

Todo lo anterior está influido indudablemente por la hipoxia e isquemia como causa última y básica del estado de SRIS y el desarrollo de SDOM, que tiene como causa última la apoptosis celular (183d) Esta muerte celular programada siempre está presente y se desarrolla a menos que se reciba señales de supervivencia de otras células como factores tróficos tales como el factor de crecimiento insulínico 1(IGF-1)(Insulin like growth factor) o miembros de las familias de las neurotrofinas que son secretadas en forma autocrina y paracrina y todo ello es capaz de evitar la ejecución de la muerte programada por apoptosis (182n). Así entonces la apoptosis es la que "esculpe el organismo" y en el recién nacido la muerte de las células no requeridas por apoptosis da la medida las células en su mayoría son más susceptibles a la apoptosis en esta edad (182n):

La apoptosis está involucrada en muchas enfermedades tales como el Sida, desórdenes neurovegetativos y el daño por hipoxia e isquemia en las enfermedades que involucran sistema inmune como infecciones virales y el cáncer y muchas de ellas están involucradas en la patogenia del SDOM; aunque no todos los mecanismos de apoptosis se han dilucidado se conoce que la maquinaria apoptótica siempre está presente y en muchos casos puede preceder a la ausencia del RNA mensajero de novo o a la síntesis de proteínas y la ejecución de éstos caminos depende del tipo de célula comprometida e involucra segundos mensajeros no conocidos aún tales como la acumulación del calcio al AMP cíclico o la activación de la proteína cinasa (182ñ) algunas de las señales tempranas en la cascada apoptótica son la activación de proteína cinasa específica tales como la ICE y CED3, 4, estas enzimas se activan rápidamente después de la muerte celular por necrosis e inciden en blancos celulares específicos como la poli-ADP ribosa polimerasa (182º) y un hallazgo común en la ejecución final de la apoptosis es la degradación de DNA genómico por una endonucleasa y esto lleva a una escisión internucleosomal del DNA en fragmentos hasta de 200 pares de bases (182p).

Aunque el mecanismo por el cual la isquemia transitoria induce la apoptosis es desconocido se sabe que puede haber varios caminos paralelos como podría ser el daño al DNA, incremento del calcio celular y otras formas de desorganización intracelular; las señales de supervivencia pueden estar reducidas por un impedimento en la secreción de las células lesionadas daño a los receptores de membranas o interrupción de caminos de señales intracelulares, algunos agentes conocidos del daño hipóxico isquémico tales como el glutamato y el óxido nítrico(182L) pueden como ya vimos bajo ciertas condiciones inducir la apoptosis sugiriendo que las células que revierten la necrosis rápidamente después del insulto pueden en lugar de ello desarrollar apoptosis horas más tarde.

Un buen número de células necróticas están también presentes después de la hipoxia e isquemia pero hay una distinción entre estos dos modos de muerte celular que se puede demostrar por la diferencia a la respuesta terapéutica como podría ser la hipotermia moderada hasta de 3 grados centígrados en la temperatura cerebral y se observa que a las doce horas siguientes a la resucitación hay una reducción significativa en las células apoptóticas pero no hay diferencia en las células necrosadas (182m)(182n). Como se ha dicho se sabe poco sobre la apoptosis pero se entiende que es un proceso fisiológico altamente regulado que sugiere nuevas formas para investigar nuevas terapias especialmente en el daño por hipoxia e isquemia, sobretodo en el daño cerebral, pero también en otros procesos patológicos como es el SDOM y en cuanto más se avance en el conocimiento de la apoptosis será más factible implementar estos hallazgos en la aplicación clínica(182L).

Expresión génica en el SDOM, ontogenia y filogenia.

Ya hemos analizado que la muerte por SDOM es la expresión más común de una sepsis incontrolable en los pacientes críticos y que no nada más el LPS es la señal crucial para su activación sino también de la adsorción de anticuerpos monoclonales altamente definidos que previenen la muerte que dependen del LBP y de los receptores CD14 en las células mononucleares, la relación que existe con FNT alfa y la interleucina 1B que bloqueando estas se reduce marcadamente el riesgo de mortalidad confirmando su papel esencial como mediador en el camino de SDOM y la muerte. Sin embargo ésta definición parece ser paradójica puesto que hay pruebas de que ésta respuesta depende no nada más de las señales a los receptores sino de la respuesta en las células blanco (178j) y todo esto va a definir el papel que desempeña la apoptosis en la ontogenia del SDOM.

Para cualquier célula su programa de expresión génica depende en un principio de su ontogenia, es decir la línea celular de donde proviene, por ejemplo: los hepatocitos son los únicos capaces de producir albúmina y una célula endotelial no será capaz de hacerlo y más allá de su ontogenia lo que una célula exprese dependen de la traducción de señales externas mediadas por su receptor y del estado metabólico propio del receptor, éstas determinantes permiten a cada célula expresar ciertos genes y suprimir otros de tal forma que un órgano va a responder en una forma benéfica o deletérea para el organismo ante un estado de estrés fisiológico en particular y esto es el reflejo de la capacidad de la célula para traducir las señales y de la disponibilidad de los sustratos metabólicos de la misma para transportar dichas señales, dicho de otra forma, las células no pueden fallar excepto en el sentido de que su programa de expresión génica no sea benéfico para las perspectivas del paciente.(178j)

Cualquier explicación molecular detrás del SDOM debe ser tomada en cuenta a través de dos características invariables una de ellas es el SRIS independientemente de si existe o no un foco infeccioso y esto implica infiltrado inflamatorio en órganos distales que inicialmente no estaban involucrados en el evento inicial y la otra característica es una desregulación del metabolismo (178k) en donde hay un estado hipermetabólico que aparentemente no tiene un propósito definido, (178j) ya bien descritas ambas

Así es que se proponen dos hipótesis moleculares pero que ya sabemos no son exclusivas y que pueden estar involucradas en la progresión del SDOM.

La primera hipótesis se entiende como la llamada del "bajo flujo", esta sugiere que el LPS y la síntesis de los mediadores inflamatorios están normalmente localizados como respuesta a una patología local por ejemplo: abscesos, laceraciones, abrasiones etc., y el SDOM es precipitado por un estado de "bajo flujo" además de la señal del LPS y de los mediadores involucrados dentro de la circulación sistémica, estos LPS y los mediadores (citocinas) causan que la mayoría de las células se atraigan y se adhieran y de hecho transporten células inflamatorias a través de las barreras dentro del parénquima de los órganos y el hecho de que la adsorción del LPS y de las citocinas en la circulación puedan aminorar el daño y la muerte de los pacientes permite considerar esta teoría como válida, sin embargo, el porque la estimulación transitoria con citocinas que claramente tienen como fin promover reacciones saludables en un momento dado se revierten contra el paciente (síntesis hepática de proteínas de fase aguda) y provocan el SDOM no son explicados por esta hipótesis.

La segunda hipótesis es la de "competencia" esto es que además de la disfunción circulatoria otros determinantes potenciales de la expresión génica incluyen las hormonas reguladoras, los metabolitos tóxicos de O₂ y los sustratos metabólicos ácidos que son generados por la interrupción del flujo habiéndose demostrado que existe una expresión génica de un programa de respuesta al estrés y que es activado por un estado fisiológico que tiene que ver con un programa filogenéticamente determinado y que es una respuesta "ancestral" propia al estado de

estrés y que respondería diferente a los estímulos de mediadores y ésta respuesta podrá estar influida por el estado ambiental, los nutrientes administrados, el Ph sanguíneo, la temperatura, etc., y por otro lado será independiente del tipo de célula y de la ontogenia de la misma, dicha respuesta estará en proporción a la prioridad orgánica que se requiera y no siempre podrá considerarse que sea una respuesta intracelular y todo ello en un momento dado inducirá el programa de expresión génica de respuesta (178 l) (178m); mientras que por otro lado las células tienen la capacidad de inducir y ejecutar su expresión génica en un programa de fase aguda y otro por mediadores (citocinas) aunque no será posible llevarlos a cabo simultáneamente. Esta respuesta celular tiene como característica que siempre estará inducida por la actividad del LPS y su expresión génica será de acuerdo al tipo de células, estará determinada por su ontogenia de acuerdo a la carga genética y no será variable y siempre tendrá como asiento a la propia célula.

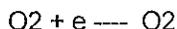
Así entonces la respuesta de expresión génica por competencia parece tener prioridad sobre la respuesta celular propiamente dicha puesto que ya analizamos que la producción de citocinas, proteínas de fase aguda, fibrinógeno, etc., parece tener efectos saludables y la expresión génica de la respuesta por competencia puede suprimir a la mediada por las citocinas y otros mediadores con los efectos deletéreos secundarios, aún en aquellas células donde aparentemente el programa de expresión génica parece tener efectos benéficos en la respuesta al estrés. (178j).

Además de estos factores genéticos asociados pueden causar una respuesta inmunológica y trombótica sobreactivada (370), la deficiencia de complemento puede impedir la capacidad del paciente para remover una infección y predisponerlo a la sepsis (171-1), los polimorfismos en el receptor genético Fc causan trastornos en la depuración de los organismos infectados y se asocian a una pobre respuesta en la sepsis por meningococo (171-2).

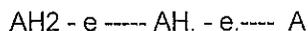
Los polimorfismos en el FNT alfa también se asocian a una respuesta más severa a la infección y es común que el desarrollo de la sepsis peritoneal sea más agresivo e induzca más fácilmente al SDOM. (171-3); así mismo los polimorfismos genéticos asociados con deficiencias en la proteína C y proteína S en la cascada de la coagulación se reportan como causa de púrpura fulminante en niños que induce a shock séptico durante la meningococcemia (171-4)(171-5).

RADICALES LIBRES:

Un radical libre (R₁) es una molécula con uno o más electrones impares en su último orbital esto lo hace relativamente reactivo ya que cuando el electrón es par, este es mucho más estable (179) un átomo o una molécula se convierte en un radical libre o bien ganando un electrón (e)tal como sucede con la reducción del oxígeno. (180)



o bien perdiendo un electrón:



estrés y que respondería diferente a los estímulos de mediadores y ésta respuesta podrá estar influida por el estado ambiental, los nutrientes administrados, el Ph sanguíneo , la temperatura, etc., y por otro lado será independiente del tipo de célula y de la ontogenia de la misma , dicha respuesta Estará en proporción a la prioridad orgánica que se requiera y no siempre podrá considerarse que sea una respuesta intracelular y todo ello en un momento dado inducirá el programa de expresión génica de respuesta (178 l) (178m); mientras que por otro lado las células tienen la capacidad de inducir y ejecutar su expresión génica en un programa de fase aguda y otro por mediadores (citocinas) aunque no será posible llevarlos a cabo simultáneamente. Esta respuesta celular tiene como característica que siempre estará inducida por la actividad del LPS y su expresión génica será de acuerdo al tipo de células, estará determinada por su ontogenia de acuerdo a la carga genética y no será variable y siempre tendrá como asiento a la propia célula.

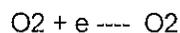
Así entonces la respuesta de expresión génica por competencia parece tener prioridad sobre la respuesta celular propiamente dicha puesto que ya analizamos que la producción de citocinas, proteínas de fase aguda, fibrinógeno, etc. , parece tener efectos saludables y la expresión génica de la respuesta por competencia puede suprimir a la mediada por las citocinas y otros mediadores con los efectos deletéreos secundarios, aún en aquellas células donde aparentemente el programa de expresión génica parece tener efectos benéficos en la respuesta al estrés. (178j).

Además de esto factores genéticos asociados pueden causar una respuesta inmunológica y trombótica sobreactivada (370), la deficiencia de complemento puede impedir la capacidad del paciente para remover una infección y predisponerlo a la sepsis (171-1), los polimorfismos en el receptor genético Fc causan trastornos en la depuración de los organismos infectados y se asocian a una pobre respuesta en la sepsis por meningococo (171-2).

Los polimorfismos en el FNT alfa también se asocian a una respuesta más severa a la infección y es común que el desarrollo de la sepsis peritoneal sea más agresivo e induzca más fácilmente al SDOM. (171-3); así mismo los polimorfismos genéticos asociados con deficiencias en la proteína C y proteína S en la cascada de la coagulación se reportan como causa de púrpura fulminante en niños que induce a shock séptico durante la meningococcemia (171-4)(171-5).

RADICALES LIBRES:

Un radical libre (RI) es una molécula con uno o más electrones impares en su último orbital esto lo hace relativamente reactivo ya que cuando el electrón es par, este es mucho más estable (179) un átomo o una molécula se convierte en un radical libre o bien ganando un electrón (e)tal como sucede con la reducción del oxígeno. (180)



o bien perdiendo un electrón:



Un radical libre puede ser el resultado de la escisión de dos moléculas unidas. Habitualmente cuando un compuesto se escinde, una de las moléculas retiene dos electrones, mostrando entonces una carga negativa, y la otra, al no retener electrones, presenta la carga positiva. Sin embargo, si cada una de las moléculas retiene un electrón, este número impar de electrones las convierte en radicales libres. (181)



El oxígeno molecular es birradical con un electrón no apareado en cada una de sus órbitas externas girando en la misma dirección; para aparear estos electrones el sentido de giro tiene que ser opuesto, hecho que confiere al oxígeno una cierta estabilidad. (182) Sin embargo, este requisito no es importante para captar un electrón único, captación que conlleva la reducción del oxígeno molecular; el oxígeno molecular, al reducirse, genera el anión superóxido (O₂⁻). En el organismo la formación del anión superóxido a partir del oxígeno se ve facilitada por diversas circunstancias, tales como, la exposición a radiaciones ionizantes, a la luz de determinadas longitudes de onda, al ozono, a gases de óxido de nitrógeno, a humos de cigarrillo; además, sistemas enzimáticos endógenos que catalizan la reducción univalente de oxígeno como la xantina oxidasa, la aldehído oxidasa, la hidroorótico deshidrogenasa, la flavina deshidrogenasa y las peroxidasa, son también fuentes de producción del radical superóxido. La reducción univalente del oxígeno puede tener lugar mediante reacciones no-enzimáticas de transferencia de electrones. (p.ejem):



También durante la autooxidación de las catecolaminas, flavinas y ferredoxinas reducidas. (p.ejem.)



Una fuente importante de anión superóxido es el sistema de transporte de electrones en la mitocondria es decir, la fosforilación oxidativa celular. (183)(184)(185)

Reacciones enzimáticas que incluyen la oxidación de sustancias endógenas y exógenas por el citocromo P-450 microsomal también pueden ser una fuente de anión superóxido. Finalmente, grandes concentraciones de anión superóxido pueden ser producidas por el sistema del fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida oxidasa (NADPH oxidasa) presente en la superficie de células tales como los neutrófilos, los eosinófilos, los monocitos, y los macrófagos (186)(187)

El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) procede esencialmente de la dismutación del anión superóxido y no se comporta como un radical libre pero puede ser transformado en radical hidroxilo (OH) que posee una extraordinaria reactividad, cuando es puesto en contacto con iones ferrosos o cúpricos o si es puesto en contacto con sales de hierro. (186)(187)

En el transcurso de determinadas reacciones donde interviene el oxígeno, uno de los electrones de la órbita periférica de este elemento puede ver su dirección de rotación invertida, resultando una molécula (O₂) que presenta una elevada reactividad.

Los radicales libres de oxígeno pueden reaccionar con proteínas intracelulares, ya sean enzimas ADN o bien con componentes lipídicos de membranas celulares a consecuencia de lo cual disminuirá la actividad de determinadas funciones celulares provocando lesiones que pueden llegar a acarrear la muerte de la célula (fig.24) la vida media de los radicales libres de oxígeno es del orden de los microsegundos (188) por lo que su radio de acción es extraordinariamente limitado por ejemplo: los radicales hidroxilo formados en la mitocondria probablemente no podrán dañar otras estructuras de la célula, tal como el ADN del núcleo, sin embargo como los radicales libres pueden reaccionar con múltiples moléculas, el resultado puede ser la formación en cadena de otros radicales libres, como sucede durante la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. (189) De esta manera se pueden observar lesiones en puntos distantes de la célula y más aún, el peróxido de hidrógeno puede atravesar membranas celulares y entrar en

contacto con sales de hierro o con superóxido y así dar origen a radicales hidroxilo en puntos distantes de su formación.

En el organismo, los radicales libres de O₂ pueden desencadenar un efecto beneficioso si su producción es limitada, pero pueden ser nocivos si su producción es excesiva.

Los radicales libres de O₂ juegan un papel preponderante en la lisis de microorganismos una vez que han sido fagocitados. (188)(198) Los granulocitos PMN, monocitos, macrófagos y eosinófilos, son capaces de generar grandes cantidades de anión superóxido a través del ciclo hexosa-monofosfato, oxidando la NADPH.(190)(191)

NADPH



oxidasa

El superóxido es transformado en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que a su vez será convertido en radicales hidroxilo (OH.) Por otro lado, el peróxido de hidrógeno puesto en contacto con halógenos sobre todo el cloro, va a producir cloramina (HOCl), reacción catalizada por una mieloperóxidasa. El radical hidroxilo inducirá la peroxidación de lípidos de membranas, cambios en el ADN e inactivación de enzimas; por otro lado, la cloramina reaccionará con aminas, aminoácidos, tioles, tioésteres, nucleótidos, hematóproteínas, y ácidos poliélicos, reacciones que contribuirán a matar al microorganismo. Por ejemplo, a Ph neutro, 10⁻⁶ neutrófilos, producirán 2x10⁻⁷ Mol. De HOCl, los suficientes para destruir 150⁻⁶ bacterias de E. Coli en milisegundos. (192)

Diversos estímulos pueden activar la producción de radicales libres en los PMN: el interferón, (193) el PAF, (194) el leucotrieno B₄, (195) y los agentes inmunomoduladores como las interleucinas (196) y la reperfusión. La imposibilidad de generar radicales libres o bien su neutralización excesiva favorece la aparición de infecciones. (197) (Fig.24)

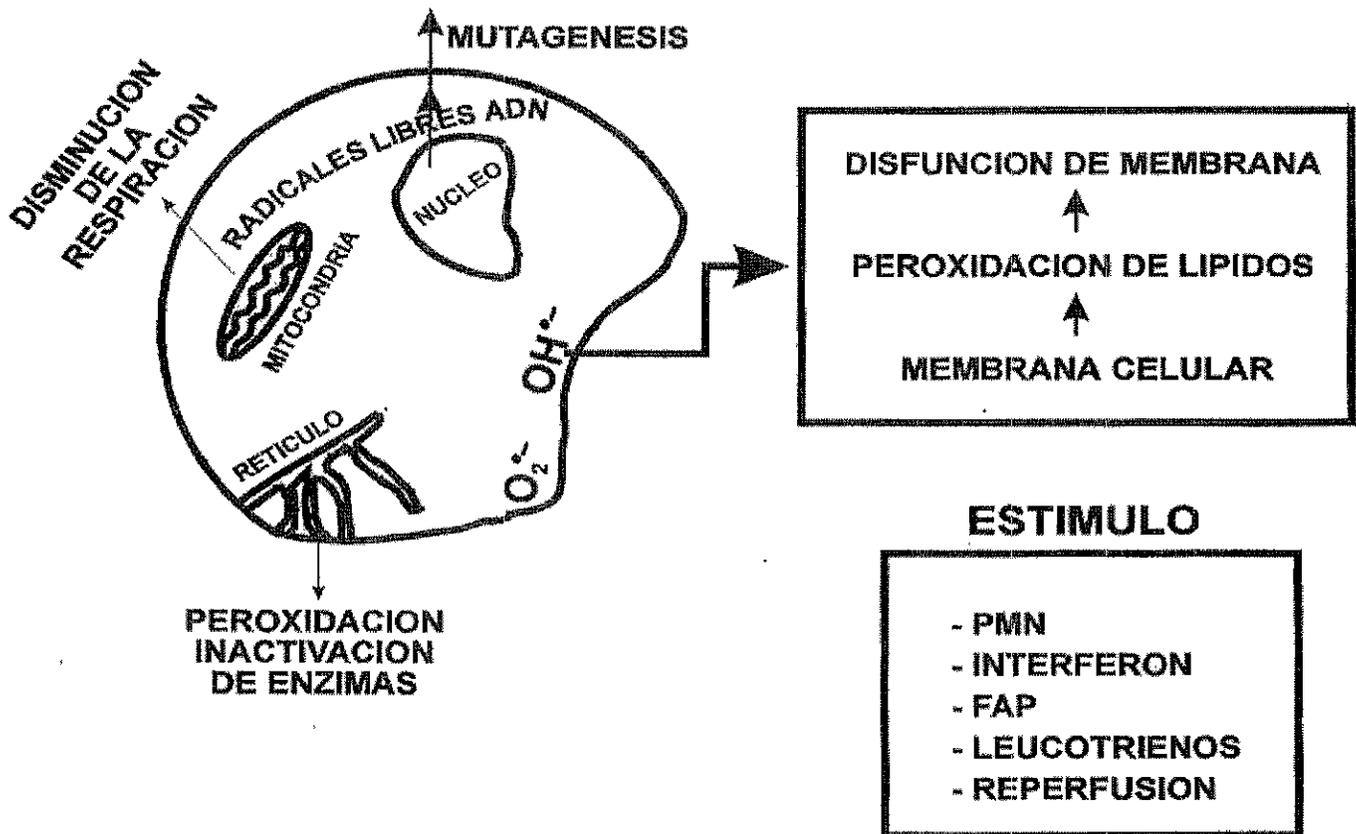


FIGURA 24. Estímulos que pueden activar la producción de radicales libres por PMN: Efectos tóxicos, pérdida de la función enzimática, proteólisis, peroxidación de lípidos, disfunción de la membrana y afección de los ácidos nucleicos.

Existe una clara demostración de que los radicales libres mediados por reperfusión dañan a los órganos, este es un daño que ocurre a un órgano durante la reposición del flujo sanguíneo después de un episodio de isquemia lo cual es distinto a la lesión causada por la isquemia misma, y aunque las condiciones requeridas para producir una lesión por reperfusión son generadas por el episodio isquémico, es importante distinguir entre esta lesión y a lesión por evolución en tiempo de las consecuencias de la isquemia misma. (179)

A nivel molecular y celular los radicales libres presentan efectos tóxicos importantes: A) En proteínas existe una pérdida de la función enzimática, los sistemas de transporte de iones se encuentran no funcionales, la susceptibilidad a la proteólisis se encuentra elevada, incrementa la producción de componentes activados de complemento, y aumenta la producción de citocinas. B) En los lípidos produce daño de la membrana, flujo de calcio a las células, activación de las proteasas intracelulares, activación de la fosfolipasa A, aumento de la producción de eicosanoides, impide la deformabilidad eritrocitaria. C) En los ácidos nucleicos se encuentran alterados los sistemas de síntesis, daño a la maquinaria de replicación y abolición de la capacidad de la reparación celular. (188)(190)(190^a).

En el organismo la formación de radicales libres es continua, de manera que para evitar su acumulación y los posibles efectos nefastos, existen múltiples maneras de neutralizarlos. Tal como se ve en la figura 25 la neutralización de los radicales libres puede realizarse a varios niveles. El sistema oxidasa del citocromo mitocondrial recupera el oxígeno intracelular y evita así que sea transformado a superóxido. (Nivel 1) En ciertas células del organismo el superóxido (nivel 3) puede ser neutralizado al reaccionar con él óxido nítrico (NO.) (Nivel 2) lo cual veremos más adelante. La superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación del anión superóxido, evitando así su reacción con el peróxido de hidrógeno y la formación del radical hidroxilo. Existen varias formas de SOD dependiendo del metal que contengan (211) la forma que contiene manganeso se halla en la mitocondria, y las formas que contienen cobre y zinc se hallan en el citoplasma celular. En el líquido extracelular existe otra forma de SOD de elevado peso molecular. (212) El peróxido de hidrógeno a bajas concentraciones reacciona con glutatión reducido (GSH) dando lugar a glutatión oxidado (GSSG) y agua, reacción que es catalizada por la glutatión peroxidasa (nivel 4). Por otro lado, el GSSG es reducido por la enzima glutatión reductasa para generar GSH. La enzima glutatión peroxidasa también interviene en la neutralización de los peróxidos de los lípidos, previniendo la peroxidación en cadena, cuando existen elevadas concentraciones de peróxido de hidrógeno, la enzima catalasa juega un papel importante en su neutralización (nivel 4). No existen sistemas capaces de neutralizar el radical hidroxilo (OH.), Si no es la misma peroxidación de lípidos. Ahora bien la formación del radical hidroxilo es retardada si el hierro se mantiene fijado a la transferrina o a la ferritina (213) (nivel 5). En el organismo existen agentes antioxidantes no enzimáticos, como pueden ser la vitamina E o algunos tocoferoles (nivel 6) donando un ion hidrógeno, la vitamina E convierte los aniones superóxido e hidroxilo, así como los radicales peróxido de los lípidos, en formas menos reactivas. (214) La cisteína y la cisteamina actuarían promoviendo la formación de GSH. La ceruloplasmina quedando el hierro y la vitamina C neutralizando radicales hidroxilo. (197)(fig. 25).

Es evidente pues, que los metabolitos del oxígeno juegan un papel importante en la patogénesis del síndrome de reperfusión, además de otras causas de SDOM que ya hemos descrito.

La generación de radicales libres en el aspecto fisiopatológico de shock que ocurre como resultado de estados de bajo flujo, isquemia reperfusión, que se ejemplifican con choque hipovolémico, obstructivo y cardiogénico.

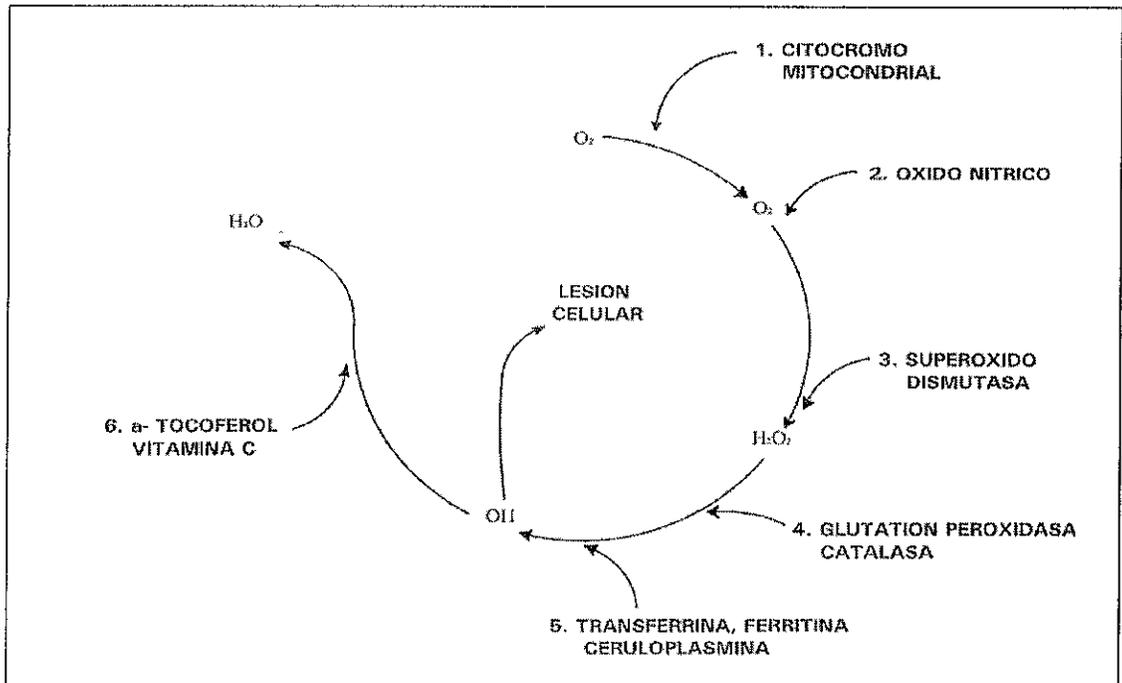


FIGURA 30 Sistema neutralizante de los radicales libres en el organismo. El objetivo final es la prevención de la formación del anion super oxido (O_2^-) o del radical hidroxilo ($OH\cdot$), lo que se consigue actuando a multiples niveles: 1, captando el oxígeno molecular, 2. neutralizando el O_2^- , 3. degradando el O_2^- , 4. neutralizando el peroxido de hidrogeno (H_2O_2), 5. captando el hierro, 6. neutralizando la peroxidacion de los lipidos

condiciones de isquemia, en la ausencia de un electrón aceptor terminal, los componentes de la cadena de electrones mitocondriales de transporte, inmediatamente asume una configuración redox reducida, un exceso de compuestos que donan electrones acumulados y una producción insuficiente de ATP. Cuando se restablece la liberación de oxígeno mitocondrial, estos componentes pueden sufrir daño irreparable debido al aumento de radicales libres de oxígeno. Cuando hay un daño de isquemia-reperfusion el exceso de electrones donadores y electrones aceptadores aumentan la formación de radicales libres. Durante la isquemia el ATP celular se encuentra depletado con la acumulación concomitante de xantina e hipoxantina, estos representan a catabolitos hidrolíticos finales de ATP, adenosin difosfato y adenosin monofosfato. Junto con la deficiencia de energía celular hay un flujo de calcio que activa proteasas endógenas celulares facilitando la conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa. (220^a) (220^b). Con la generación de xantina oxidadas puede generarse producción de factores quimiotácticos por los neutrófilos y alteraciones en otros sitios a partir de donde se generó la lesión por ejemplo la isquemia hepatoentérica que ha sido asociada con la acumulación pulmonar de xantioxidasa y el

daño mediado por radicales libres de oxígeno (221^a) (221b). Existe evidencia importante en cuanto al rol de los radicales libres y la patogenia de la sepsis humana. Las resistencias sistémicas vasculares bajas como resultado de la reducción del óxido nítrico sintetasa o de la M-oxidasa, da como resultado incremento de la generación de la GM cíclico aumentando el flujo de óxido nítrico y monóxido de carbono y lo anterior comúnmente se asocia a SRIS. La inhibición de NOS inducible se asocia a incremento de la resistencia vascular pulmonar. En el proceso séptico el gasto cardiaco puede estar aumentado y las resistencias vasculares sistémicas disminuidas así como la presión transcápilar hidrostática impidiendo la difusión de oxígeno secundario a la fuga capilar que puede contribuir a un DO₂ bajo en la mitocondria. Más aún el óxido nítrico y su metabolito peroxinitrito pueden reaccionar con las proteínas asociadas a la respiración mitocondrial dando resultado a un V_{O₂} bajo característico de la sepsis (222^a) (222b). En estado de choque asociado con SRIS, las fuentes del flujo de radicales libres son multifactoriales, por ejemplo un incremento del flujo de electrones en la cadena mitocondrial respiratoria es prevalente en los sitios de flavin deshidrogenasa y citocromo b, la desnutrición y reorganización de las proteínas de la matriz mitocondrial y la membrana especialmente el citocromo aa₃ como resultado del compromiso del metabolismo aeróbico durante la sepsis.(220b). La peroxidación lipídica puede generar mediadores lipídicos activos proinflamatorios y antiinflamatorios así como activación de citocinas péptidicas. La oxidación dependientes de NO metales de transición y la nitosilación de tioles modifica la señal celular alterando el ambiente redox celular reaccionando con proteína cinasas. La formación de la clorotirosina por la mieloperóxidasa puede ser un marcador específico en la fagocitosis dependiente de los radicales libres de la inflamación. El estado redox alterado dentro de las células endoteliales cambia la expresión de las glucoproteínas adhesivas incrementando las interacciones neutrófilo endotelial amplificando la inflamación inicial localizada de la respuesta inflamatoria. (220b). Por lo anterior señalamos que un daño celular importante que da como resultado generación de radicales libres puede provocar lisis celular por disolución de la membrana plasmática y fga de los constituyentes citoplasmicos al medio extracelular (223^a) Con UN flujo significativo al plasmalema celular de calcio puede generarse cierta permeabilidad en la mitocondria generando una fosforilación oxidativa inadecuada, un acumulo de calcio excesivo dentro de la mitocondria, el gradiente de protones de la membrana mitocondrial se puede abolir, hay pérdida de NADH e impedimento de la transcripción del DNA mitocondrial y por lo se genera hinchazón mitocondrial. Al intentar disminuir la cantidad de calcio sacándolo de la mitocondria se produce menos ATP perpetuándose la producción de radicales libres. (224^a).

Por lo anterior durante los estado de choque se debe evitar la deuda de oxígeno disminuyendo la incidencia de RI secundario a los eventos ya mencionados.

En estados de hipoperfusión en diversos órganos de animales, con la administración concomitante de bloqueadores de radicales libres como alopurinol SOD, beta carotenos, vitamina C, retinol, alfa tocoferol, glutatión lo cual disminuye las lesiones postisquémicas por reperfusión en hígado, que es particularmente rico en xantina-oxidasa.(215)(220b). En riñón frecuentemente se tiene una lesión tubular que causa insuficiencia renal aguda secundaria a hipotensión con reperfusión posterior y dichos eventos aminoran con la administración de alopurinol y SOD. (216)(217)

En corazón la lesión por reperfusión en la isquemia puede generar daños a nivel general o local cuando se produce una isquemia global después de una lesión local frecuentemente resulta en una disminución de la contractilidad miocárdica en el área afectada, y se ha visto que esto disminuye si se administran bloqueadores de radicales libres como alopurinol y SDO además de la reducción importante de arritmias postisquemia y reperfusión (218)

La fuga capilar causada por reperfusión resulta en un edema del músculo esquelético que puede llevar a presión hidrostática elevada dentro de los compartimentos fasciales de las extremidades, la resultante es un síndrome compartamental que puede causar una lesión por isquemia de los tejidos de los músculos y de los nervios (219)

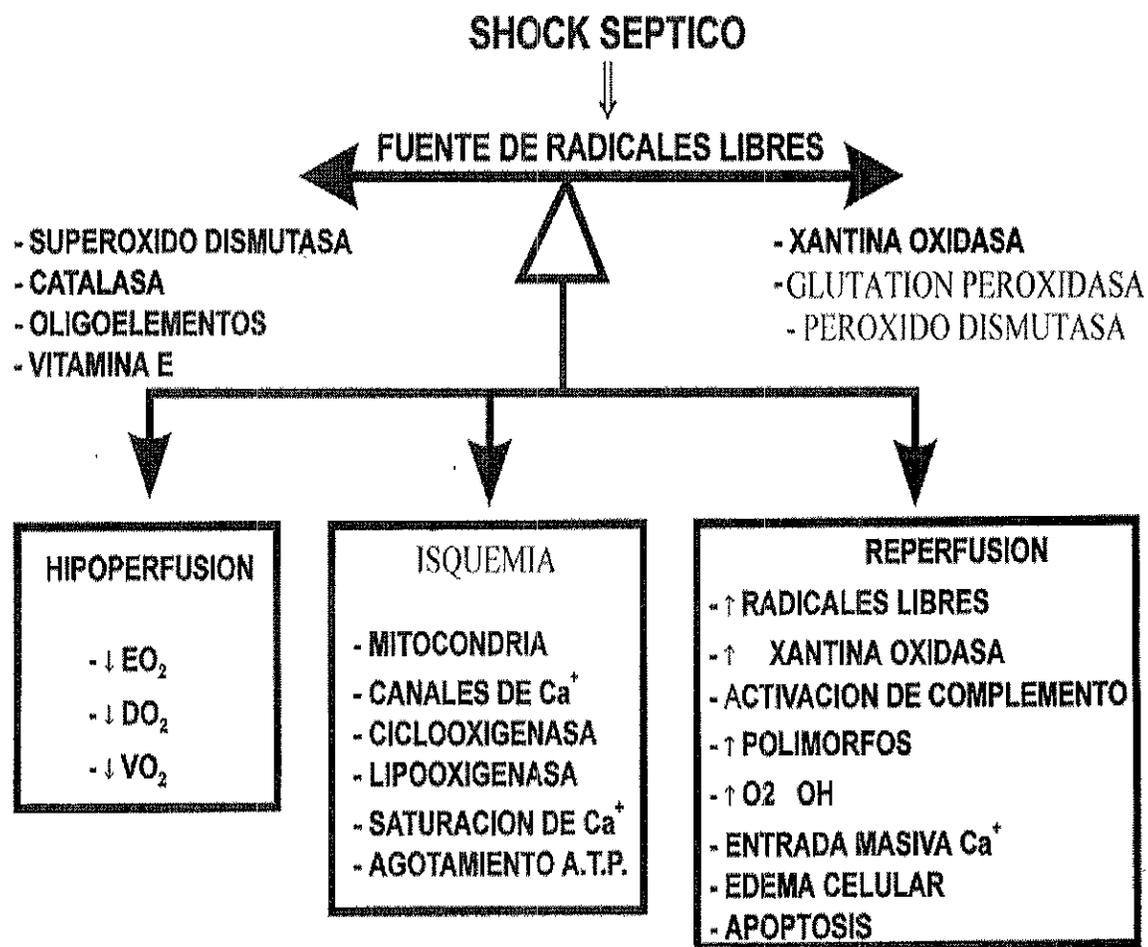
Diversos hallazgos sugieren que el incremento de la permeabilidad de la mucosa a las toxinas de las bacterias resultante de la hipoperfusión intestinal puede ser la causa de la lesión intestinal y se sabe que los metabolitos tóxicos de oxígeno juegan un papel importante en este proceso, generando el cuadro de isquemia intestinal en donde la necrosis superficial causada por los mecanismos de reperfusión juegan un papel importante en la génesis del SDOM.(179)

Además de la lesión directa a los órganos de isquemia y reperfusión, los metabolitos tóxicos de oxígeno pueden mediar una lesión a distancia en otros órganos a pesar de la vida tan corta de la mayoría de los radicales libres, el ejemplo clásico lo representa el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) donde nuevamente la administración de SDO y catalasa administrada en forma conjunta, se sabe que protegen en contra de la lesión pulmonar después de una lesión distante como una quemadura en animales. (220) La lesión en la piel incrementa los niveles circulantes de complemento hemolítico activado C5 similar a la activación generada por la infusión de endotoxinas (221) y el complemento activado directamente incrementa la producción de metabolitos de oxígeno por los neutrófilos (222) y cuando el complemento es activado directamente causa una lesión pulmonar, la cual es aminorada, en su caso, con la administración de catalasa, quelantes de hierro y los fijadores de radicales hidroxilo, (223) y esto sugiere que los metabolitos tóxicos de oxígeno generados por los neutrófilos son un componente importante en la producción del SIRPA.

Otro mecanismo potencial por el cual los metabolitos tóxicos de oxígeno pueden causar lesión a un órgano distante es a través de los metabolitos del ácido araquidónico ya que en presencia de radicales libres de oxígeno y de oxígeno molecular, los ácidos grasos poliinsaturados pueden sufrir peroxidación (224) que en el caso del ácido araquidónico lleva a la producción de un número de compuestos como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos que como ya hemos analizado tienen una diversidad de efectos sistémicos que son parte de la generación del SDOM.(Fig. 26).

Los radicales libres participan en la patología pulmonar, la superficie del endotelio esta expuesta a materiales inhalados y hay una constante necesidad de neutralizadores de (RL), así también son producidos por el endotelio como parte de la primera línea de defensa(células fagocíticas). El daño agudo pulmonar puede resultar de daño oxidintroduce un flujo grande de oxígeno el cual se convierte O₂- por las reacciones ya mencionadas. Los polimorfonucleares y los leucocitos secuestrados en la vasculatura pulmonar también producen RL en el caso de daño pulmonar agudo lo que causa daño al endotelio capilar, incrementa su permeabilidad llevando a una hipoxia progresiva disminuyendo la distensibilidad encontrándose evidencia de esto en varios estudios. Cuando la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 se bloquea la producción de radicales libres se ve reducida así también cuando la adhesión granulocítica fue inhibida la producción de H₂O₂. (224^a)(225^a) O en el caso contrario se ha observado secuestro de neutrófilos activados produciendo radicales libres procedentes de otros órganos secuestrados en el parénquima pulmonar (226^a).

FIGURA 26



Critical Care Clinics Abril 1994.

Los efectos de inflamación de los RI en otros órganos en el caso de falla orgánica múltiple; en falla hepática fulminante el daño generado por los RI catalizados por la presencia de los iones del hierro y el cobre. El daño de isquemia-reperfusión en el riñón ha sido asociado a incremento de hierro que causa radicales OH (227^a): otro órgano involucrado en la generación de RI ha sido la disfunción de la barrera intestinal de la barrera intestinal. Además en estrés oxidativo

contribuye al desarrollo de hepatitis isquémica durante el choque circulatorio (226^a).

OXIDO NITRICO

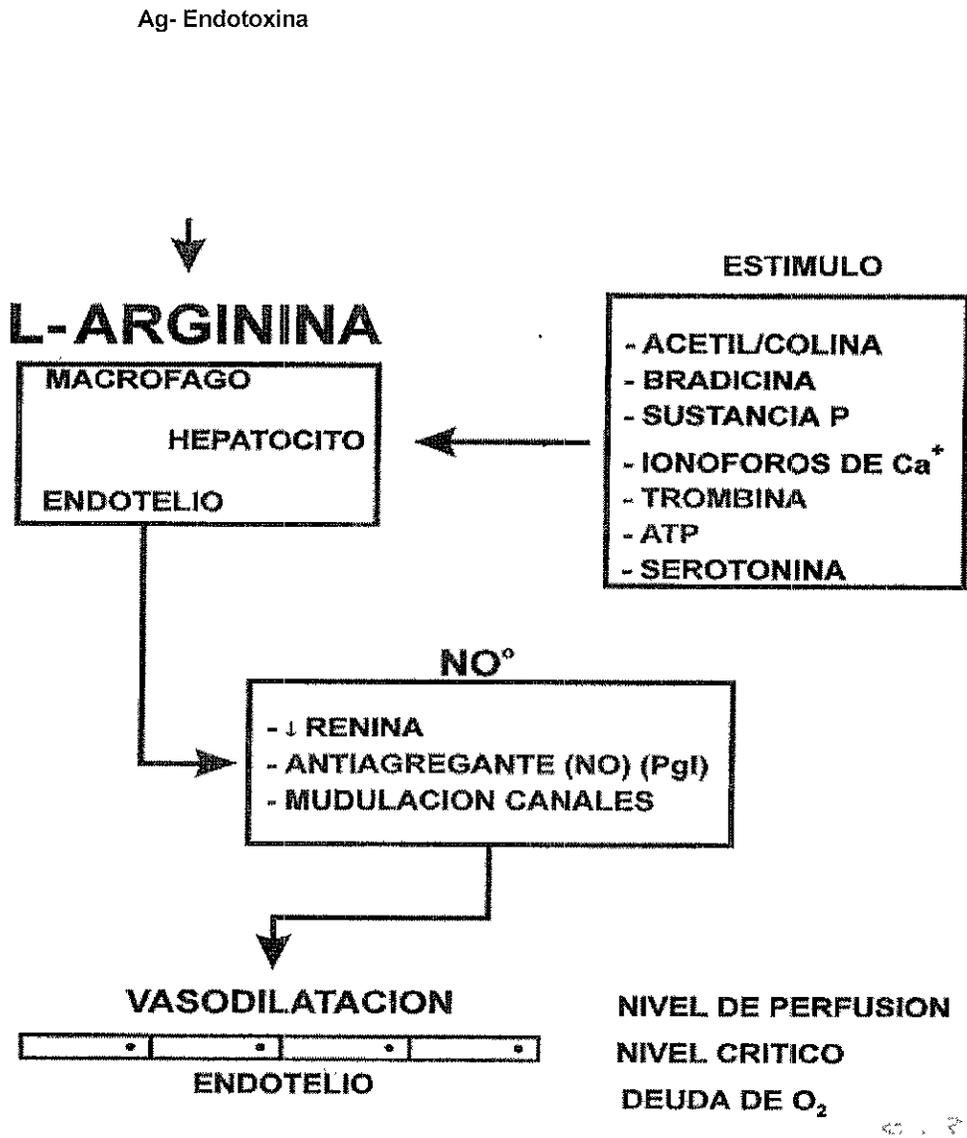
(NO.) Algunos compuestos inorgánicos presentan en su órbita externa un electrón no apareado y se comportan como radicales libres: son ejemplo de ello el óxido nítrico y probablemente el dióxido de nitrógeno (NO₂). En muchas células del organismo el aminoácido L-arginina es deaminado mediante la L-arginina deaminasa o la NO. sintetasa, liberando así un átomo de nitrógeno que, en presencia de oxígeno es oxidado generando el óxido nítrico. Existen al menos dos formas de L-arginina deaminasa, una constituida en las células endoteliales del territorio vascular y la otra inductiva en los macrófagos y en otras células del organismo (201), una diferencia entre ambas es la cantidad de NO. Formado y el tiempo necesario para formarlo; así la forma inductiva requiere de al menos 6-8 hrs. Para formarlo, pero lo produce en grandes cantidades. En el macrófago, la síntesis de NO. , mediante la L-arginina deaminasa requiere de NADPH y dinucleótido de adenina y flavina (FAD), lo que sugiere que la L-arginina deaminasa del macrófago contiene una flavoproteína. (202) El NO en presencia de superóxido es degradado a dióxido de nitrógeno y a peróxido de nitrito (NO₃)(203) productos potencialmente reactivos y capaces de reaccionar con múltiples componentes endógenos de la célula (204). El NO es probablemente el factor relajante más importante del endotelio vascular (199) (200), este difunde hasta el músculo liso vascular donde activa la guanilato ciclasa soluble y el resultado es aumento del guanosin 3'-5' monofosfato cíclico (GMPC) y la disminución del calcio intracelular y esto acarrea una relajación muscular y una vasodilatación. (Fig. 30) Muchos compuestos endógenos son capaces de producir la inducción de NO, además de las endotoxinas se encuentra: La acetil-colina, la bradisinina, la substancia P, los ionóforos de calcio, la trombina, el ATP y la serotonina y las citocinas (197)(205)(206). El NO tiene acción sobre un gran número e territorios vasculares como, arterias coronarias, carótidas, mesentéricas, renales, femorales, microcirculación muscular y periférica, (207)(208) y en la circulación venosa, la presencia de NO también determina el tono de las arterias incluyendo las pulmonares y en general todo esto sugiere que el NO juega un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial dentro e límites fisiológicos (209) y tiene también un efecto antiagregante plaquetario, independiente del de la prostaciclina, y esto contribuye a permitir la perfusión tisular. (210) Existen múltiples evidencias de que en la sepsis gran parte de los trastornos en la contractilidad del músculo vascular esta mediado principalmente por NO y es causa suficiente para generar los trastornos hemodinámicos que se presentan en el SDOM. (197)(211)(212) (Fig.

contribuye al desarrollo de hepatitis isquémica durante el choque circulatorio (226^a).

OXIDO NITRICO

(NO.) Algunos compuestos inorgánicos presentan en su órbita externa un electrón no apareado y se comportan como radicales libres: son ejemplo de ello el óxido nítrico y probablemente el dióxido de nitrógeno (NO₂). En muchas células del organismo el aminoácido L-arginina es deaminado mediante la L-arginina deaminasa o la NO. sintetasa, liberando así un átomo de nitrógeno que, en presencia de oxígeno es oxidado generando el óxido nítrico. Existen al menos dos formas de L-arginina deaminasa, una constituida en las células endoteliales del territorio vascular y la otra inductiva en los macrófagos y en otras células del organismo (201), una diferencia entre ambas es la cantidad de NO. Formado y el tiempo necesario para formarlo; así la forma inductiva requiere de al menos 6-8 hrs. Para formarlo, pero lo produce en grandes cantidades. En el macrófago, la síntesis de NO. , mediante la L-arginina deaminasa requiere de NADPH y dinucleótido de adenina y flavina (FAD), lo que sugiere que la L-arginina deaminasa del macrófago contiene una flavoproteína. (202) El NO en presencia de superóxido es degradado a dióxido de nitrógeno y a peróxido de nitrito (NO₃)(203) productos potencialmente reactivos y capaces de reaccionar con múltiples componentes endógenos de la célula (204). El NO es probablemente el factor relajante más importante del endotelio vascular (199) (200), este difunde hasta el músculo liso vascular donde activa la guanilato ciclasa soluble y el resultado es aumento del guanosin 3'-5' monofosfato cíclico (GMPC) y la disminución del calcio intracelular y esto acarrea una relajación muscular y una vasodilatación. (Fig. 30) Muchos compuestos endógenos son capaces de producir la inducción de NO, además de las endotoxinas se encuentra: La acetil-colina, la bradicinina, la substancia P, los ionóforos de calcio, la trombina, el ATP y la serotonina y las citocinas (197)(205)(206). El NO tiene acción sobre un gran número e territorios vasculares como, arterias coronarias, carótidas, mesentéricas, renales, femorales, microcirculación muscular y periférica, (207)(208) y en la circulación venosa, la presencia de NO también determina el tono de las arterias incluyendo las pulmonares y en general todo esto sugiere que el NO juega un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial dentro e límites fisiológicos (209) y tiene también un efecto antiagregante plaquetario, independiente del de la prostaciclina, y esto contribuye a permitir la perfusión tisular. (210) Existen múltiples evidencias de que en la sepsis gran parte de los trastornos en la contractilidad del músculo vascular esta mediado principalmente por NO y es causa suficiente para generar los trastornos hemodinámicos que se presentan en el SDOM. (197)(211)(212) (Fig.

FIGURA 27 FALLA ORGANICA MULTIPLE: EL OXIDO NITRICO (NO).



El óxido nítrico es sintetizado por una familia de enzimas llamadas sintetazas del óxido nítrico. (NOS) que forman NO y L-citrulina del aminoácido l-arginina. Hay tres tipos de NOS: tipo I neuronal (nNOS), tipo II inducible (iNOS), tipo III endotelial (eNOS). Los tipos I y III se expresan constantemente mientras que el tipo II se expresa únicamente durante la

inflamación. Todo depende de NADPH y de calmodulina, cadenas que comparten similitudes con citocromo P-450 reductasas. La síntesis se da en dos pasos 1) Hay una N-oxidación de la L-arginina que Nw-hidroxil-L-arginina, 2) Oxidación de la cadena C=N de la Nw-hidroxil L-arginina formando L- citrulina y NO. La síntesis del óxido nítrico puede ser inhibido por análogos de la L-arginina como Nw-nitro-L-arginina (LNNA), N6-nitro-L-arginina-metil ester (LNAME) Nw-amino-L-arginina (LNAA). (208^a) (New Horizons).

De las diferentes funciones que tienen cada tipo de NOS, el endotelial (eNOS) está localizado en la membrana celular, su actividad es regular el calcio intracelular y ésta función disminuye con la presencia de FNT, que incrementa la degradación del RNA mensajero del (e NOS). La substancia que incrementa el calcio intracelular para activar la producción de NO, es la acetilcolina, ATP, substancia P, bradiginina, serotonina, norepinefrina, FAP, e inóforo de calcio. El NO endotelial contribuye al mantenimiento del tono vasodilatador constante, hiperemia reactiva, inhibe la adhesión e inhibición de plaquetas así como la de PMN. El NO neuronal neurotransmisor del sistema nervioso central que se encuentra en condiciones normales.

El NOS inducible no está presente en condiciones normales y es inducido por estímulos inflamatorios incluyendo lipopolisacáridos, interferón gamma, IL-1, y FNT gamma. Puede ser inhibido por glucocorticoides, trombina, factor desactivador de macrófagos, IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, inhibidores de la proteincinasa C.

Dentro de las funciones biológicas del óxido nítrico se encuentran: 1) se difunde libremente en el músculo liso en donde activa la guanilato ciclasa ligada al hierro en su componente heme al incrementarse los niveles de GMP cíclico reduce la concentración del calcio, secuestrándolo intracelularmente, lo que produce relajación del músculo liso e inhibe la adherencia y agregación plaquetaria, la quimiotaxis de PMN y la transducción de señales a nivel de sistema nervioso central y periférico, también inhibe la proliferación de células de músculo liso, estimula la angiogénesis y la migración de las células endoteliales. Los efectos tóxicos del NO son los siguientes:

- a) activa la ciclooxigenasa y la ADP ribosiltransferasa en macrófagos produciendo neurotoxicidad y toxicidad a otras células.
- b) Inhibe enzimas citocromo P-450
- c) Inhibe glucólisis
- D) Inhibe la síntesis de proteínas en hepatocitos en vivo.
- e) Induce daño a reacciones con el anión superóxido para formar peroxinitrito y subsecuentemente dióxido de nitrógeno y radical hidroxilo.
- f) Inhibe enzimas involucradas en la síntesis de ATP por lo que puede tener un rol negativo en la respiración celular (211a)(211b).

Sus efectos durante la sepsis son los siguientes:

- a) Disminuye la respuesta vascular a los agentes presores.
- b) Disminuye el flujo regional en varios órganos como corazón, cerebro, páncreas, hígado, yeyuno e íleo.
- c) Disminuye la contractilidad miocárdica.
- d) Se encuentra involucrado en la disfunción intestinal. (211^a)(211b)(213^a).

El óxido nítrico puede ser una molécula efectora final en la sepsis. El colapso cardiovascular durante el choque séptico puede ser mediado en parte por este elemento ya que él es un potente vasodilatador y puede disminuir la contractilidad cardíaca. El daño en órganos durante la sepsis puede depender también del óxido nítrico que puede reaccionar con radicales libres de oxígeno e hidroxil para formar radicales peroxinitritos. Se ha demostrado que residuos de nitrorrosina en el endotelio y parénquima intersticial en muestras de parénquima pulmonar con patología en niños que han tenido sepsis ha sido interpretada como evidencia de radicales libres peroxinitritos que producen daño celular y por consiguiente orgánico. El óxido nítrico ha sido también causa de deaminación de DNA así como ruptura de las cadenas que lo forman

produciendo activación de la poli adenosina difosfato ribosil sintetasa, produciendo depleción de energía y muerte celular. Se han determinado niveles de nitritos y nitratos en plasma que son productos estables terminales de la producción de óxido nítrico para determinar su asociación con desarrollo de falla orgánica múltiple inducida por la sepsis encontrando que puede predecir el desarrollo de falla de más de tres órganos, considerando que durante el evento séptico hay liberación de óxido nítrico inducible encontrado en algunos tipos de células como macrófagos y hepatocitos y liberado en estados patológicos(31^a)(212)

ALTERACIONES DE LA OXIGENACION EN SDDOM

Relación en VO₂ y DO₂ en patología

La hipoxia tisular puede ser la causa de SDDOM debido a la disminución del oxígeno global impidiendo la distribución de DO₂ (disponibilidad) entre y dentro de los órganos provocando un desacoplamiento entre el DO₂ local y la demanda de O₂ local (214^a) En otra situación la hipoxia persiste en pacientes críticos a pesar de una resucitación temprana a puntos en donde se considera que se ha perfundido a los tejidos adecuadamente y aumentando el incremento de la liberación de O₂ el cual revierte esa hipoxia tisular (267).

La relación entre el consumo de O₂ y la liberación de O₂ esta basada en los siguiente 1) VO₂ (consumo de oxígeno) esta determinado por el metabolismo, 2) DO₂ es una variable y ajusta los cambios de los niveles de VO₂, 3) Si DO₂ no alcanza las necesidades metabólicas un incremento de la cantidad de O₂ es removida de la sangre periférica, 4) si hay un incremento de DO₂ y una extracción de oxígeno periférica falla para suplir las demandas de O₂ el consumo de oxígeno va estar limitado por DO₂. Los autores han llamado a esto nivel de DO₂ critico en donde la célula cuyo metabolismo esta basado en el oxígeno el órgano u organismo incurrirá en una deuda de oxígeno(256).

Los componentes esenciales del DO₂ son: un adecuado intercambio de gas pulmonar, concentraciones adecuadas de hemoglobina y buena afinidad y un adecuado flujo sanguíneo como lo muestra la fórmula para calcular el DO₂.

$$DO_2 = CaO_2 \times GC \times 10$$

Donde: $CaO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1.34) + (0.0031 \times PaO_2)$

El contenido arterial de O₂ es el volumen de O₂ en 100ml de sangre, depende del O₂ unido de la Hb y el O₂ disuelto en el plasma.

Consumo de oxígeno (VO₂) puede ser calculado con la ecuación de Fick:

$$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times GC \times 10 \text{ ó } VO_2 = \text{Diferencia arteriovenosa (Dif a-v)} \times GC \times 10$$

donde $CvO_2 = (SvO_2 \times Hb \times 1.34) + (0.0031 \times PvO_2)$

Abreviaturas:

CaO₂= contenido arterial de oxígeno

Hb= nivel de hemoglobina

PaO₂=Tension arterial de oxígeno

produciendo activación de la poli adenosina difosfato ribosil sintetasa, produciendo depleción de energía y muerte celular. Se han determinado niveles de nitritos y nitratos en plasma que son productos estables terminales de la producción de óxido nítrico para determinar su asociación con desarrollo de falla orgánica múltiple inducida por la sepsis encontrando que puede predecir el desarrollo de falla de más de tres órganos, considerando que durante el evento séptico hay liberación de óxido nítrico inducible encontrado en algunos tipos de células como macrófagos y hepatocitos y liberado en estados patológicos(31^a)(212)

ALTERACIONES DE LA OXIGENACION EN SDDOM

Relación en VO₂ y DO₂ en patología

La hipoxia tisular puede ser la causa de SDOM debido a la disminución del oxígeno global impidiendo la distribución de DO₂ (disponibilidad) entre y dentro de los órganos provocando un desacoplamiento entre el DO₂ local y la demanda de O₂ local (214^a) En otra situación la hipoxia persiste en pacientes críticos a pesar de una resucitación temprana a puntos en donde se considera que se ha perfundido a los tejidos adecuadamente y aumentando el incremento de la liberación de O₂ el cual revierte esa hipoxia tisular (267).

La relación entre el consumo de O₂ y la liberación de O₂ esta basada en los siguiente 1) VO₂ (consumo de oxígeno) esta determinado por el metabolismo, 2) DO₂ es una variable y ajusta los cambios de los niveles de VO₂, 3) Si DO₂ no alcanza las necesidades metabólicas un incremento de la cantidad de O₂ es removida de la sangre periférica, 4) si hay un incremento de DO₂ y una extracción de oxígeno periférica falla para suplir las demandas de O₂ el consumo de oxígeno va estar limitado por DO₂. Los autores han llamado a esto nivel de DO₂ critico en donde la célula cuyo metabolismo esta basado en el oxígeno el órgano u organismo incurrirá en una deuda de oxígeno(256).

Los componentes esenciales del DO₂ son: un adecuado intercambio de gas pulmonar, concentraciones adecuadas de hemoglobina y buena afinidad y un adecuado flujo sanguíneo como lo muestra la fórmula para calcular el DO₂.

$$DO_2 = CaO_2 \times GC \times 10$$

Donde. $CaO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1.34) = (0.0031 \times PaO_2)$

El contenido arterial de O₂ es el volumen de O₂ en 100ml de sangre, depende del O₂ unido de la Hb y el O₂ disuelto en el plasma.

Consumo de oxígeno (VO₂) puede ser calculado con la ecuación de Fick:

$$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times GC \times 10 \text{ ó } VO_2 = \text{Diferencia arteriovenosa (Dif a-v)} \times GC \times 10$$

donde $CvO_2 = (SvO_2 \times Hb \times 1.34) = (0.0031 \times PvO_2)$

Abreviaturas:

CaO₂= contenido arterial de oxígeno

Hb= nivel de hemoglobina

PaO₂=Tension arterial de oxígeno

110

CvO₂=mezcla venosa de contenido de oxígeno

GC= gasto cardíaco

IC= Índice cardíaco

SvO₂=mezcla de saturación venosa de oxígeno

Dif A-v= diferencia arteriovenosa

PvO₂=mezcla de tensión venosa de oxígeno

IEO₂= Índice de extracción de oxígeno

O₂ER= Tasa de extracción de oxígeno

TO₂= Transporten de oxígeno

Usando la ecuación de Fick para calcular el VO₂, el oxígeno consumido por el pulmón es ignorado y el VO₂ corporal total puede ser determinado utilizando la medición de gases expirados. (225)

La tasa de extracción de oxígeno es el porcentaje de O₂ que consume el organismo del total de oxígeno transportado utilizado en el metabolismo aeróbico y puede ser calculada mediante la siguiente ecuación: (238)

$$O_2ER = \frac{VO_2}{DO_2}$$

Bajo condiciones de reposo normales el VO₂ es independiente del DO₂ e igual a la demanda de oxígeno. Cuando el DO₂ disminuye los tejidos se adaptan incrementando la O₂ER hasta que el VO₂ permanezca relativamente estable sobre el rango de los valores de DO₂. El reclutamiento capilar y la dilatación son los principales mecanismos involucrados en esta adaptación. (225). Si la tensión de oxígeno PO₂ se encuentra progresivamente reducida empezando por el estado de oxigenación normal, estas células pasan a través de una "hipoxia adaptada" donde el consumo de oxígeno (y por lo tanto de la síntesis de ATP) se mantiene por el incremento de adenina nicotina dinucleotido a pesar de la disminución del PO₂. Cuando PO₂ disminuye a un punto crítico este mecanismo para mantener la síntesis de ATP llega a ser exhausta mientras las células pasan a un estado de disoxia manteniendo la función celular. En este estado la síntesis de ATP se mantiene constante a pesar de la disminución de VO₂ por glucólisis anaerobia con formación de lactato. Sin embargo la PO₂ disminuye en la célula pasando a un estado de disoxia con impedimento de la función celular debido a una glucólisis incompleta produciendo insuficiente ATP. Existen varios ejemplos dentro de la aparición de daño tisular en donde la demanda de oxígeno excede el suplemento de oxígeno sugiriendo que la disoxia muestra evidencia del daño celular que se está dando. Las células tubulares de riñones aislados perfundidos mueren dentro de pocos minutos cuando se les administra un medio hipóxico, sin embargo si se agrega furosemide, se produce una demanda de energía para reclamar NaCl y con el mismo medio hipóxico se produce poco daño tubular. Similarmente en células cerebrales que han tenido una ruptura de membrana mueren rápidamente en su medio que está hipóxico pero sobreviven por periodos prolongados cuando el medio es enriquecido con cloruro de magnesio el cual suprime despolarizaciones espontáneas y también sugieren que la disoxia o la demanda de oxígeno excede el aporte de oxígeno que es directamente responsable del daño celular; esto también se observa en la cardioplegia usada con potasio durante una cirugía cardíaca en donde los potenciales de acción miocárdicos están obliterados y ocurre un daño

cardiaco mínimo (a pesar de la privación completa de oxígeno). Con lo que mencionamos se comprueba que la disoxia es suficiente para producir daño celular pero que puede haber variables que alteran el efecto de la disoxia como el tiempo en que las células se encuentran hipoxicas, la habilidad de éstas para conformarse a la disminución de aporte de O_2 suprimiendo el metabolismo no esencial, concentrando creatinina fosfato, generación de catalíticos como la xantina oxidasa que produce radicales libres después de la reperfusión empeorando o disminuyendo el daño celular. Se han considerado varios factores para detectar disminución del aporte de oxígeno en órganos no vitales con parámetros del cuerpo en forma general ejemplo el gasto cardiaco, la saturación venosa, el lactato y proteínas órgano específicas como la fracción MB de la CPK. (215^a)(216^a) (217^a). Con la disminución del DO_2 , el trabajo cardiaco y por ende el VO_2 cardiaco disminuye, el riñón como el hígado muestran alteraciones en las funciones típicas dependientes del flujo (grado de filtración, reabsorción de sodio, y aclaramiento de substratos) así que el VO_2 del riñón y del hígado parece disminuir en proporción a la disminución del flujo de esos órganos. (226)(227)

Valores supranormales se consideran como DO_2 mayores de 14 ml/kg/min o 600 ml/min/m^2 con un índice cardiaco mayor de 4.5 L/min/m^2 y VO_2 mayor 3.5 ml/kg min por ejemplo en cirugía de alto riesgo se maneja un índice cardiaco mayor de 4.5, DO_2 mayor de 600 y un VO_2 de 170, en trauma un índice cardiaco de 5.0, disponibilidad mayor de 800 ml/min/ y un VO_2 180 m^2 (218^a)(219^a). La cantidad de consumo de oxígeno es sobretodo una medida del metabolismo del cuerpo que representa como ya mencionamos el total de todas las reacciones oxidativas, reflejando así es estado del metabolismo de cuerpo y representa la cantada de oxígeno consumido y no necesariamente las necesidades reales las cuales deben de ser mas altas que las empleadas. EL VO_2 puede estar limitado progresivamente por disminución de DO_2 el cual representa el suplemento de oxígeno que genera las necesidades metabólicas. Cuando VO_2 esta limitado por el DO_2 se dice que presenta una dependencia del suplemento de oxígeno. Esta dependencia fue documentada experimentalmente cuando DO_2 fue progresivamente disminuida por hemorragia en perros normales el VO_2 permanece en forma provisional dentro de límites normales manteniéndose en una fase de meseta en donde se encuentra independiente. Cuando cierto valor crítico de DO_2 se ha alcanzado el DO_2 y el VO_2 disminuyen juntos y se dice que VO_2 depende de la disponibilidad o sea que la cantidad de oxígeno consumido esta limitado por la cantidad de oxígeno liberada a los tejidos. (214^a (215b).

En pacientes con falla cardiaca un incremento en la demanda de oxígeno sobre lo normal se asocia a un incremento del gasto cardiaco y por consiguiente aumento del DO_2 aunque la O_2ER este ya incrementada. (229) El paciente recuperados de cirugía cardiaca tienen baja demanda basal de oxígeno debido a la hipotermia y a la sedación y durante la recuperación el incremento en la demanda de oxígeno es primariamente encontrada por un incremento en el gasto cardiaco y el DO_2 resultando en una estrecha relación entre DO_2 y VO_2 (230) y esto también ha sido reportado en los pacientes críticos con demanda variable de oxígeno y $SDOM$. (230)

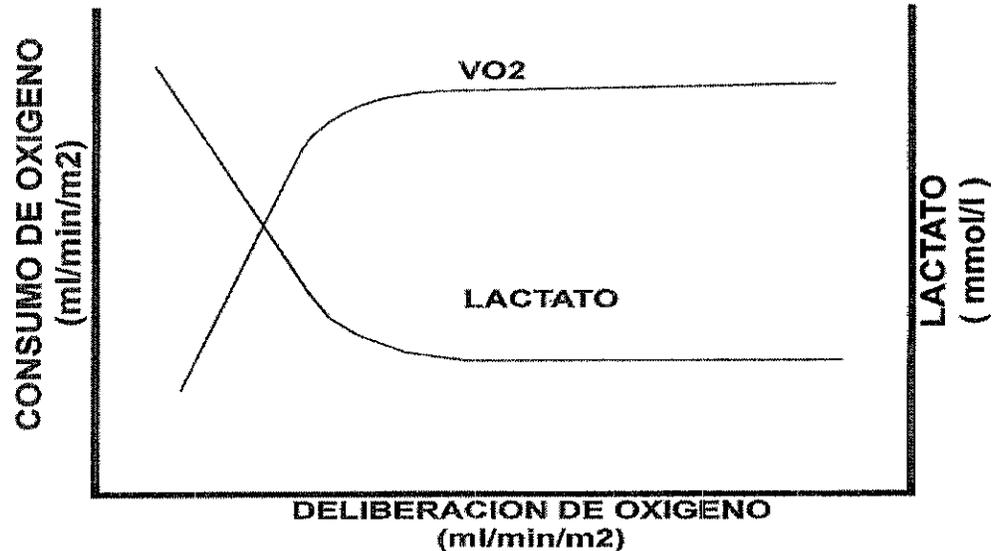
El shock circulatorio asociado con una profunda reducción en el gasto cardiaco y por lo tanto del DO_2 esta caracterizado por un fenómeno de dependencia de un aporte suplementario de oxígeno y por un incremento en los niveles de lactato. (Fig. 33) El shock puro cardiogénico y el de tipo obstructivo también se caracterizan por una capacidad adecuada de extracción de oxígeno y así los niveles de lactato se empiezan a incrementar aun cuando el gasto cardiaco se encuentra muy bajo. (231) El shock séptico representa un tipo particular de falla circulatoria como ya lo hemos analizado y está caracterizado por un bloqueo en la capacidad de extracción en presencia de una exagerada demanda. (232) El tono vascular regional esta obstruido, y hay una pérdida de volumen, obstrucción microvascular e inbalance entre la demanda y entrega regional de oxígeno. (233) Tanto los mediadores de la sepsis como el óxido nítrico están implicados en la pérdida del tono vascular y generan una profunda vasodilatación. (234)(235)

En vista de estas alteraciones en la capacidad de extracción de oxígeno, el incremento en la demanda de oxígeno debería balancearse primariamente con un correspondiente incremento en

el aporte de oxígeno a las células, pero ya que el contenido de oxígeno arterial no puede ser realmente incrementado en circunstancias agudas, el mayor aporte de oxígeno solo puede ser proporcionado por un incremento en el flujo sanguíneo y aunque el estado séptico severo se caracteriza por un estado hiperdinámico, los niveles altos de DO_2 que resultan de esto no siempre son suficientes, ya que la hipoxia de los tejidos puede estar presente aun cuando el gasto cardíaco sea normal o alto, (236)(237) y además de las anomalías en la extracción de oxígeno, la depresión miocárdica puede ser también responsable de alteraciones en la entrega,(238)(232).

Figura 28 A

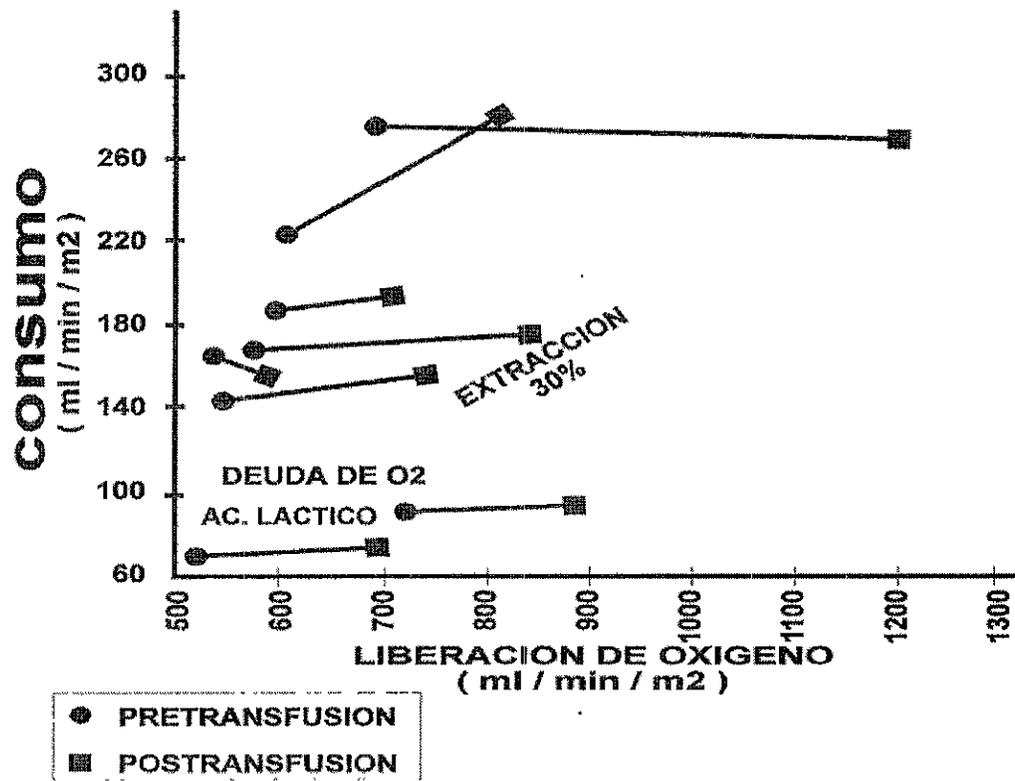
FALLA ORGANICA MULTIPLE DEUDA DE OXIGENO



Frank B. Cerra Critical Care Clinics, Vol. 9, 1993

FIGURA 28 A y B. Cuando el D02 por debajo de un nivel crítico, el V02 llega a ser dependiente del D02 y los niveles de lactato empiezan a incrementarse.

FIGURA 28 B FALLA ORGANICA MULTIPLE CONSUMO DE OXIGENO



Pueden también presentarse alteraciones en el transporte de O₂, que se entiende como la cantidad de O₂ que sale del corazón por el ventrículo izquierdo y se calcula como el gasto cardiaco (GC) o Índice cardiaco (IC) y el contenido arterial de O₂ (CaO₂):

$$TO_2 = IC \times CaO_2$$

En condiciones normales el VO₂ es independiente del transporte y solo depende del nivel de actividad metabólica, es decir de las necesidades de O₂, cuando se reduce el transporte de O₂ o aumentan las necesidades, se ponen en marcha mecanismos compensadores, como aumento del gasto cardiaco y en la tasa de extracción de oxígeno la relación normal del modelo bifásico de DO₂/VO₂ se establece cuando en estado sano o en estado patológico, mientras el DO₂ decrece el VO₂ se mantiene relativamente constante, por abajo del DO₂ crítico el VO₂ decrece ya que el DO₂ decrece debido a que el VO₂ es fisiológicamente dependiente del DO₂, esta dependencia del DO₂/VO₂ tiene la característica de mantener un rango muy amplio y un DO₂ crítico muy alto, sin embargo este balance depende también de la O₂ER que en ocasiones se encuentra limitada, ya que cuando el transporte de O₂ se reduce por encima de la capacidad de extracción (que en situaciones normales se incrementa cuando el DO₂ decrece para mantener relativamente constante el VO₂) el metabolismo aeróbico no puede mantenerse y el VO₂ decrece en función del TO₂, este punto en el cual el VO₂ pasa por una región independiente a otra dependiente del TO₂ se conoce como transporte crítico de O₂ (TO₂ crítico) y a esta relación bifásica, se le llama dependencia fisiológica de VO₂ (238) (239) La O₂ER crítica ocurre en el momento del DO₂ crítico y por abajo del DO₂ crítico la O₂ER continúa incrementándose pero no lo suficiente para mantener el VO₂ constante. (244) (Fig.-29)

Una TO₂ por debajo del TO₂ crítico produce hipoxia tisular, que se caracteriza por una elevación de ácido láctico y un descenso del Ph en la sangre. (fig.33)

El valor de TO₂ crítico ha sido establecido en animales de laboratorio alrededor de 23 ml/kg/min. En ratas (240) y entre 10 y 13 ml/kg/min en perros. (241)(242) y en humanos alrededor de 300 ml/kg/min. (243) En consecuencia una disminución en el gasto cardiaco (GC) o en la saturación arterial de O₂ el DO₂ se reducirá, el DO₂ crítico se ha calculado en animales alrededor de 5 a 9 ml/Kg/min, y el O₂ER crítico se calcula alrededor de 0.7 a 0.8 (245)(246)(247) una demanda alta de oxígeno incrementa el DO₂ pero no genera cambios en la O₂ER. (248)

Relación entre el VO₂ y el TO₂ en la patología: El interés de conocer el TO₂ y el VO₂ en los pacientes críticos procede de observaciones que relacionan estos parámetros con la supervivencia y con la posible importancia que tendría el influir en los mismos (249) En pacientes con síndrome de distrés respiratorio se observa que los únicos factores que predicen la supervivencia son el TO₂ y el gradiente alvéolo arterial de O₂. (250) 251).

Existen pocos trabajos específicos que relacionen el TO₂ y el VO₂ en el SDOM, no obstante se sabe que si no están en falla orgánica pueden evolucionar hacia la misma especialmente cuando se trata de pacientes sépticos o con SIRPA (250) observándose que el TO₂ es más bajo en cuanto más órganos están afectados y sea superior la mortalidad. (251).

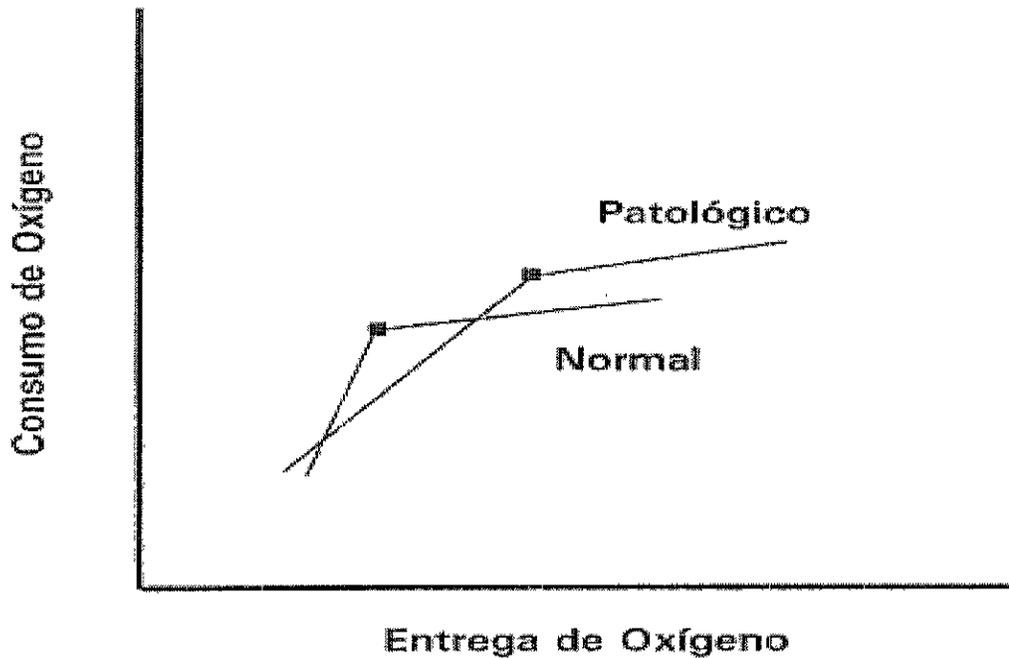


FIGURA 29. La O₂ER crítica ocurre en el momento del D_O2 crítico y por abajo del D_O 2 CRÍTICO LA O₂ER continúa incrementándose pero no lo suficiente para mantener el VO₂ constante. (244).

Dentro del modelo bifásico VO₂-DO₂ puede ser usado para detectar disoxia. De acuerdo con este modelo los tejidos están bien mientras el consumo de oxígeno se encuentre bien y permanece constante con disminución de la disponibilidad (independencia del suplemento de oxígeno). Este modelo está basado en observaciones por un número de diferentes grupos de investigadores quienes constantemente observó la respuesta bifásica de VO₂ a la reducción progresiva del DO₂ en el hígado, intestino, y músculo esquelético en sujetos anestesiados. Este modelo presenta la respuesta del VO₂ a la reducción de la disponibilidad de oxígeno que en la mayoría de los órganos se parece a la respuesta del VO₂ a la reducción del PO₂ en células aisladas.

Estos hallazgos sugieren que el valor del DO_2 es inadecuado y que una hipoxia tisular oculta esta presente, el DO_2 crítico patológico no pudo ser definido en estos estudios a pesar de sus altos niveles determinados. (249) En vez de ello se muestra que cambios significativos en la DO_2 se asocian a cambios significativos en el VO_2 , generalmente sobre un rango relativamente estrecho de cambios en la DO_2 . (244) La dependencia patológica del VO_2 sobre la DO_2 difiere en tres formas de la relación fisiológica (Fig.34). 1.- La DO_2 crítica se incrementa en dependencia patológica del VO_2 sobre la DO_2 , 2.-la O_2ER crítica disminuye, 3.-la meseta máxima de la relación VO_2 - DO_2 es mayor, cuanto mayor VO_2 existe, debido al incremento importante de la demanda de O_2 . (244)(figuras 30^a y 30 b).

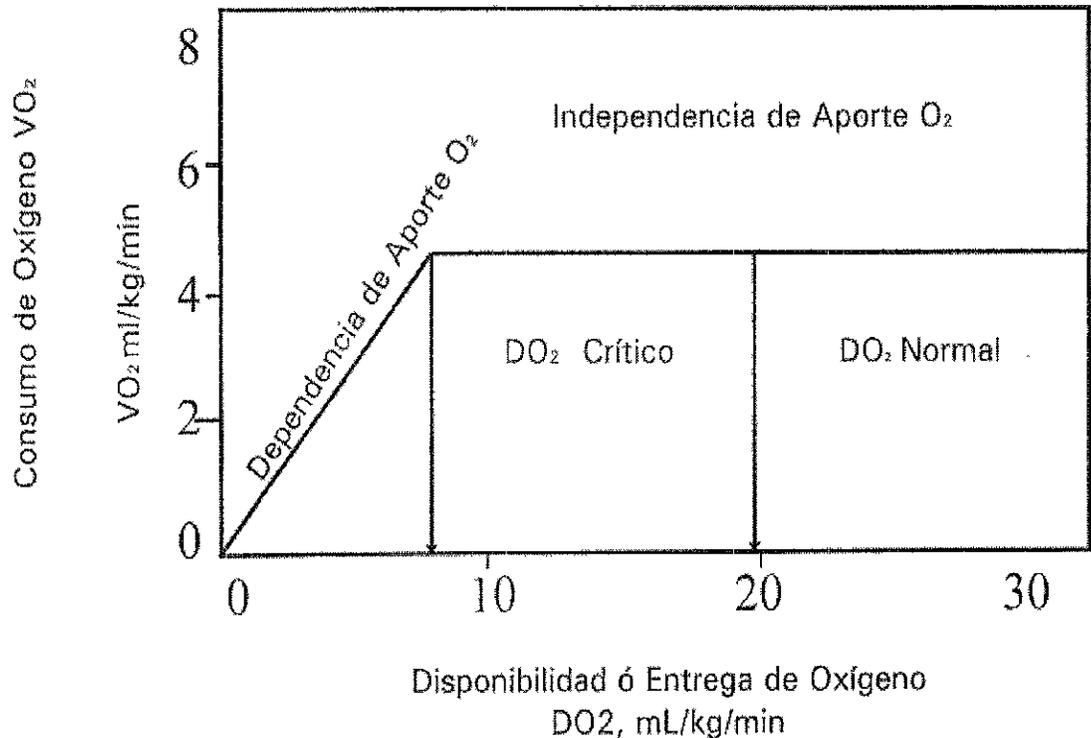
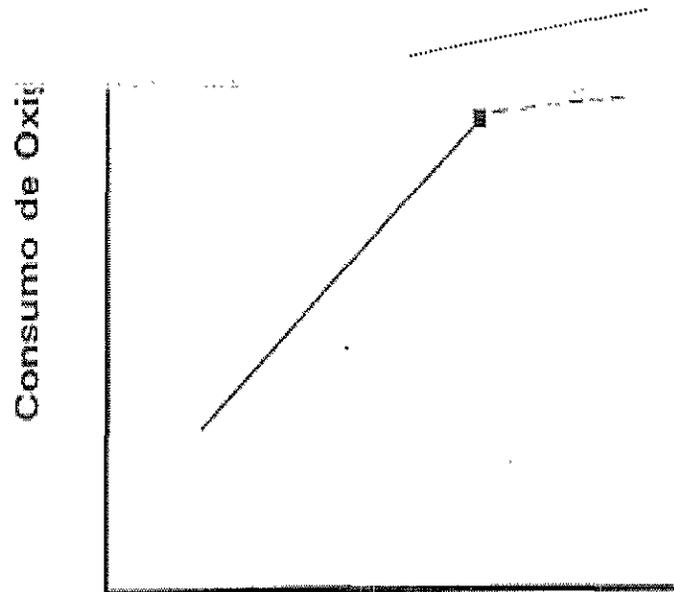


FIGURA 30A Y 30 B Relación entre el consumo de oxígeno y la entrega de oxígeno fisiológica o normal, cuando el VO_2 está determinado por el gasto metabólico y el DO_2 se ajusta a los cambios. Patológico cuando la DO_2 no puede satisfacer las necesidades metabólicas y se remueve una cantidad de O_2 elevada este último se verá limitado por el



uso de do2 supranormal en pacientes con sdom:

Hay cierta incertidumbre clínica en cuanto al manejo de la DO₂ y el VO₂ en pacientes sépticos, esto se refiere al régimen terapéutico de ofrecer una DO₂ supranormal para incrementar los niveles globales de DO₂ en los pacientes críticos (250)

(251) hay estudios relacionados a este aspecto donde se compara el aporte supranormal de la DO₂ contra una tratamiento con DO₂ normal en pacientes sépticos, y en pacientes de alto riesgo con cirugía o trauma (252)(254)

La administración supranormal de DO₂ no cambia la mortalidad, comparado con otros estudios en donde se administra DO₂ normal (252)(255)

En concreto podemos considerar que la relación entre consumo de oxígeno (VO₂) y entrega de oxígeno (DO₂) fisiológica es: a) que el VO₂ está determinado por el gasto metabólico b) que el DO₂ es variable y se ajusta a los cambios c) si la DO₂ no puede satisfacer las necesidades metabólicas una cantidad importante de oxígeno es removido de la sangre periférica d) Si la DO₂ y la extracción de oxígeno de sangre periférica fallan para suplir las necesidades de oxígeno, el VO₂ estará limitado por la DO₂ (DO₂ crítico) nivel por debajo del cual la célula, órgano y todo el organismo caen en la llamada deuda de oxígeno.(256)

Por otro lado se ha reportado que mediante estos parámetros supranormales de DO₂, VO₂ y CI (índice cardiaco) con finalidad terapéutica, se alcanzan porcentajes importantes de supervivencia, estos valores corresponden a: un DO₂ mayor de 14 ml/Kg/min. Mayor de 600 ml/min/m². CI mayor de 4.5 l/min/m²; y VO₂ mayor de 3.5 ml/Kg/min. o 170 l/min/m². Estos valores se refieren para pacientes sépticos y con trauma, adultos (257)

En nuestra unidad de Terapia Intensiva Pediátrica llevamos a cabo ciertas medidas

terapéuticas, evitando el deterioro del paciente crítico como sedación, relajación, analgesia y ventilación mecánica. Para lograr un adecuado aporte de DO_2 es necesario la reducción en la demanda de oxígeno. La sedación y la analgesia en donde la meta es abolir el dolor, estrés y la ansiedad. La sedación reduce el gasto total de energía en pacientes críticamente enfermos disminuyendo la actividad central simpática, disminuye la actividad muscular simpática y reduce el trabajo de la respiración. Sin embargo el exceso de sedación puede producir efectos adversos como efectos inotrópicos negativos y la actividad simpática deben ser reducida pero no abolida ya que es necesaria para preservar el control microcirculatorio. La ventilación mecánica puede ser una herramienta de ayuda, usada generalmente para mejorar el intercambio gaseoso, también para suministrar un soporte ventilatorio adecuado disminuyendo la demanda de energía del trabajo respiratorio de los músculos y la respiración, ya que en pacientes críticos el costo del oxígeno por la respiración puede ser muy alto, en estado de choque mantener los músculos de la respiración en reposo tiene bases clínicas, teóricas y experimentales disminuyendo la demanda respiratoria de oxígeno y mejorando la oxigenación en todos órganos hipoperfundidos. Por lo que en pacientes con persistencia de hipoxia tisular persistente debe ser considerada la ventilación mecánica a un cuando la PO_2 y la PCO_2 arterial sean aceptables. La temperatura de estos pacientes debe ser normal, y se debe mantener con una adecuada precarga así como vasopresores para mantener la presión arterial y el gasto cardiaco adecuado usando inotrópicos. (287^a).

Estos datos sugieren que la disminución en la mortalidad depende no de obtener valores absolutos de DO_2 , sino de la capacidad de incrementar la DO_2 , y los sobrevivientes parecen ser pacientes con un flujo dependiente del VO_2 , este flujo dependiente puede ser más bien fisiológico que patológico, pero sobre todo, la mayoría de los investigadores están de acuerdo que la DO_2 incrementada es la que se asocia a la supervivencia. (258)(259)(260)(261)

También numerosos reportes refieren que no existe respuesta a la terapéutica de incrementar la DO_2 y el VO_2 , y esta incapacidad de respuesta se manifiesta con un aumento de la mortalidad. (262)(263)(264)(265)(266) sin embargo esta falta de respuesta depende del tiempo en que se inicia esta acción terapéutica y cuando esta es antes de las 24 hrs. Nuevamente la supervivencia se logra incrementar. (263)

Lo que es bien claro es que el SDOM es la causa más frecuente muerte en las unidades de cuidado intensivo y la hipoxia tisular es al menos parcialmente, responsable de esta patología, esta hipoxia tisular persiste en los pacientes a pesar de la resucitación agresiva enfocada a restaurar la perfusión, lo cual es considerado como una terapéutica adecuada, y por último es bien sabido que el incremento de la entrega de O_2 (DO_2) en un momento dado puede revertir dicha hipoxia y restaurar la función de los órganos y aumentar la supervivencia. (267)

Se ha mencionado que los conceptos racionales en los que se basa la terapéutica tendiente a proporcionar un VO_2 y una DO_2 supranormal, están apoyados en un entendimiento incorrecto de la relación existente entre el VO_2 y la DO_2 y esto lleva a la pregunta planteada de que: si un incremento en la entrega de O_2 (DO_2) mejora realmente el pronóstico de los pacientes críticos. (267)

Se ha demostrado que la habilidad de los tejidos para extraer oxígeno después de un estado séptico varían de acuerdo al tejido estudiado y mientras el valor de la O_2ER en la DO_2 crítica permanece relativamente sin cambios, en el músculo esquelético, (268) en el intestino decrece significativamente, (269) sugiriendo que el intestino es el mayor contribuyente en el defecto de la extracción de oxígeno y por lo tanto causante de la mayor dependencia patológica del VO_2 a nivel de todo el cuerpo. (267) y es la sepsis y no la patología pulmonar por si misma (SIRPAN) la responsable del consumo de oxígeno dependiente de aporte ya sea a valores normales o supranormales de DO_2 con valores bajos de O_2ER lo que incrementa el valor crítico de O_2 hasta en 50% de 8 a 12 ml/Kg/min. (fig.29)(268)(270)(271)

Se sugiere pues, que el consumo de O_2 dependiente de aporte a valores normales o inclusive supranormales de DO_2 y valores bajos de O_2ER representan una DO_2 inadecuada con una

hipoxia tisular oculta, (268) y se considera que la presencia de este consumo de oxígeno dependiente de aporte, se vuelve patológico y forma parte importante del SDOM y por ende del incremento en la mortalidad, además de esto se reporta que los marcadores del metabolismo anaeróbico como son: la presencia de acidosis metabólica y el incremento en la concentración de lactato en la sangre, predicen este ~ consumo de oxígeno dependiente de aporte patológico por lo que son indicadores útiles secundarios en el entendimiento del proceso de hipoxia tisular.(268)(269)(270)

Se considera que los estudios clínicos que reportan al consumo patológico de O₂ dependiente de aporte deben ser interpretados con precaución por tres razones fundamentales: a) en muchos de estos estudios, el error metodológico puede haber ocurrido en la determinación del consumo de oxígeno produciendo una correlación artificial entre el VO₂ y la DO₂. b) aun en la ausencia de un error metodológico, los cambios espontáneos en la demanda de O₂, resultan en cambios en la DO₂ que pueden haber sido malinterpretados como consumo patológico de O₂ dependiente de aporte. c) estos estudios fueron conducidos con cierta falta de conocimiento del valor de la DO₂ crítica, asociado a la O₂ER crítica en pacientes normales y en los críticamente enfermos, lo cual es una información vital para la interpretación de muchos de los estudios reportados en el consumo de O₂ dependiente de aporte.(267)

Con el objeto de no confundirse y obtener una correlación que provenga de cálculos matemáticos artificiales, algunos autores estudiaron pacientes con SIRPA y sepsis a los que se les midió consumo de oxígeno mediante el análisis de gases respiratorios mediante calorimetría indirecta,(272)(273)(274)(275)(276)(277)(278) que tiene como función medir la actividad metabólica de la célula mediante el VO₂ y la producción de energía medida en Kcal. Hay tablas que nos orientan sobre el valor de ambos parámetros, pero sus datos los podríamos considerar como relativamente estáticos pues no contemplan las variaciones mas agudas e impredecibles del paciente críticamente enfermo sometido a cambios metabólicos frecuentes de aparición aguda, muchas de las veces y de intensidad variable y mas aun en pediatría donde las variaciones del consumo energético tienen una doble dimensión; por un lado están las debidas al crecimiento, con cambios en la masa corporal y cambios en la funcionalidad celular con variaciones en el consumo energético por unidad de peso, (KcalxKg) de lo cual hablamos al referirnos a la reserva orgánica siendo todo este hecho bien documentado en las diferentes edades pediátricas y por otro lado el desconocimiento de los requerimientos energéticos reales de los pacientes pediátricos críticos, debido a su gran variabilidad en función del propio proceso evolutivo de la enfermedad (279) Sin embargo la calorimetría indirecta es un medio muy útil para valorar la cantidad total de oxígeno consumido y el aporte energético que precisa el paciente y es en base a esto donde se observa que este consumo de oxígeno permanece constante e independiente de los incrementos de DO₂ y de sus valores normales y supranormales terapéuticos, dependientes de transfusión sanguínea o uso de aminas como la dobutamina, debido a esto no se han encontrado diferencias entre La DO₂ y el consumo de O₂ en pacientes que han tenido concentraciones normales o altas de lactato en plasma debido a que usando el consumo de O₂ calculado mediante las variables preestablecidas sugieren un consumo de O₂ dependiente de aporte patológico como ya se ha mencionado mientras que la medición directa del consumo de O₂ no lo hace y se puede concluir lo siguiente: a) Que los estudios clínicos que reportan un consumo de O₂ dependiente de aporte patológico es el resultado de un error en la metodología. b) Cuando se usa la metodología apropiada el consumo de O₂ dependiente de aporte patológico no esta presente en pacientes con SIRPA y sepsis. c) Los hallazgos de una concentración de lactato elevado en plasma por si solo no pueden ser considerada como evidencia clara de un metabolismo anaerobio. d) Las intervenciones terapéuticas para incrementar la DO₂ a valores supranormales con la intención de incrementar el consumo sistémico de O₂ en el paciente critico, no están justificadas.(268)(280)(269)(270).

Se ha demostrado que el incremento terapéutico de la entrega de O₂ a niveles supranormales es inapropiado ya que se basa en las medidas de consumo de O₂ y de DO₂ como medidas de oxigenación corporal total y de aquí se infiere si existe una buena oxigenación global corporal,

sin embargo esta medición no determina ni detecta anormalidades en la oxigenación, adecuada o no, a nivel de los diferentes órganos. Algunos tejidos pueden permanecer hipóxicos a pesar de una adecuada resucitación y la hipoxia regional no es detectada si se analiza desde el punto de vista de oxigenación global al determinar consumo de O₂ y DO₂. Una evidencia de que esto es muy claro es el empleo de técnicas para medir la oxigenación tisular a nivel orgánico como lo es la tonometría gástrica para determinar el Ph intramucoso gástrico o la cateterización del bulbo para determinación de la saturación de O₂ venoso yugular. (281)(282)(283)(284)(285)(286)(287)

En relación a la primera técnica, tonometría gástrica (pHi): determina el estado de oxigenación de un territorio vascular que cada día se le da mas importancia al ser enormemente sensible a los cambios de perfusión tisular y al que se le atribuye un papel patogénico clave sobre la evolución posterior en el paciente crítico, con esta técnica se mide el pHi permitiendo el equilibrio de las presiones de CO₂ entre un balón lleno de líquido y el fluido intersticial de la mucosa. CO₂ gástrico puede incrementar por cambios en el flujo sanguíneo del estomago detectado por el incremento de CO₂ en los tejidos que ocurre durante la hipoxia. El racionamiento para medir el pHi de la mucosa se respalda en el hecho de que el estomago es vulnerable a la disminución en la percusión/oxigenación. (287^a). Considerando que en otros estudios se ha encontrado cambios en el pHi sin encontrar cambios en la presión arterial sistémica o en la presión venosa central detectándose hasta una disminución del 40% en el flujo esplácnico, por lo que también se ha concluido que puede actuar como un marcador de hipovolemia y choque compensado así como cambios a nivel de la perfusión periférica, considerándose una arma para un diagnostico temprano en las primeras etapas de choque temprano, llegando a disminuir la mortalidad, teniendo el beneficio de ser pocas las complicaciones con este método.(288 a) La hipoperfusión esplácnica en primer lugar favorece la permeabilidad de la barrera intestinal permitiendo el paso de bacterias y endotoxinas que disparan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y en segundo lugar nos muestra el grado de oxigenación tisular intestinal y en especial de la mucosa gástrica lo que por otro lado permite monitorizar el inminente desarrollo del cuadro de shock descompensado y el ulterior desarrollo del SDOM todo ello mediante la técnica de calculo de pHi con los dispositivos de tonometría que recientemente ha comprobado ser útil en pediatría con valores establecidos de: pHi menor de 7.30 correlacionado con complicaciones hemodinámicas y por consecuencia de compromiso de oxigenación tisular regional.(290)

Si la hipoxia tisular esta presente a pesar de que las medidas de oxigenación global muestran ser adecuadas en relación al consumo de O₂ y la DO₂ y la hipoxia regional es revertida mediante el incremento de la DO₂ sistémica, las estrategias para incrementar la DO₂ a valores supranormales debe oxígeno ser selectiva a casos especiales para mejorar su pronostico, pues esto implica serias complicaciones en algunos casos y se menciona que eso debe ser revisado antes de aplicarlo en forma indiscriminada a su uso clínico.(280) Aunque la intención es mejorar la oxigenación mediante la optimización de la hemodinámica, esto no debe ser manejado en forma única y debe ser balanceado para alcanzar una buena oxigenación tomando en cuenta otros parámetros además del estado hemodinámico como serian: las variables de transporte de O₂, el lactato sérico y la función orgánica última selectiva; todo ello nos permite tener marcadores adecuados de hipoxia tisular mientras se esperan nuevas herramientas para detectar esta hipoxia a nivel orgánico y regional. (291)(292)

Se mencionan dentro de la literatura algunas substancias que pueden servir como marcadores para conocer la severidad, así como el pronóstico del una enfermedad critica y en que proporción puede evolucionar hacia SDOM. El lactato que se asocia a la hipoxia tisular y que se encuentra involucrado con este síndrome: se ha establecido que la disposición de O₂ es esencial para la función celular y la hipoxia prolongada y produce daño a órganos. Como ya mencionábamos la sepsis severa ha sido asociada a la presencia de dependencia patológica de O₂ y liberación de O₂, lo que sugiere hipoxia tisular persistente, así como varios estudios han sugerido que mantener valores supranormales de DO₂ reducen la falla orgánica múltiple y la

mortalidad. La respuesta inmune se encuentra alterada por la presencia de hipoxia y acidosis láctica. Los mediadores de la sepsis producen empeoramiento de la hipoxia tisular incrementado la demanda celular de oxígeno y alterando la extracción de O₂ disminuyendo la contractilidad miocárdica.(292^a)

Los niveles de lactato reflejan la magnitud del metabolismo anaerobio relacionado con la hipoxia celular (tipo A) y siempre y cuando no se asocie a factores que produzcan hiperlactatemia sin estar asociados a sepsis(tipo B y C) (293^a) en donde la oxigenación tisular es adecuada y esta asociada efectos por algunas drogas o toxinas o por anomalías congénitas (como deficiencias enzimáticas). (293^a). Se han realizado estudios en donde los niveles de hiperlactatemia en pacientes con choque tiene una correlación importante entre la mortalidad y la aparición de SDOM, ya que el lactato refleja cambios de hipoxia tisular a nivel global pero no se relaciona con hipoxemia (valores mayores de 2 mm/lt).

Otra sustancia que se ha encontrado relación en la falla orgánica es la proteína ligada a ácidos grasos intestinales urinaria, que es parte de la familia de proteínas inmunogénicas encontrada en varios tejidos los cuales se cree tienen importancia en el transporte de ácidos y su almacenamiento. Esta proteína se encuentra en los enterocitos del intestino delgado y se ha detectado después de episodios de isquemia intestinal e inflamación y se correlaciona con el desarrollo de SDOM. ((294^a) Otras sustancias estudiadas son por ejemplo el ratio de la proteína C reactiva y la prealbúmina encontrándose que mientras mas altas estaban las proteínas hepáticas(alfa glicoproteína y albúmina) los pacientes presentaban mejor pronóstico(295^a) sin embargo se requieren mas estudios al respecto, otra sustancia en niños con choque séptico cuyos niveles elevados pueden tomarse como marcador del daño endotelial y desarrollo SDOM, que es la trombosmodulina que es una glicoproteína anticoagulante transmembrana que interactúa con la trombina, esta última cataliza la formación de fibrina, y activa el factor V y las plaquetas, la trombosmodulina al unirse con la trombina reduce su capacidad de coagulación produciendo anticoagulación en la superficie endotelial.(296^a)

Clasificación y Predictores de Muerte en pacientes con SDOM:

En vista de los problemas que se presentan en los pacientes pediátricos con SDOM en relación al diagnóstico y la mortalidad, es necesario establecer un sistema de clasificación y de factores pronósticos para caracterizar al SDOM tomando en cuenta alteraciones fisiológicas y posiblemente la intervención terapéutica que se da a un paciente en la unidad de cuidado intensivo.

Se han elaborado criterios que comprenden evaluación de las alteraciones fisiológicas así como la intervención terapéutica de los diferentes sistemas, cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico y renal, etc , lo cual permite una mejor valoración del SDOM en el paciente pediátrico.(293) (294)

Todos estos sistemas de evaluación pronóstica han llegado a ser parte integral en la practica de la terapia intensiva pediátrica y juegan un papel impórtante en la investigación y estratificación de la evaluación de los pacientes pediatricos con enfermedades graves, estas escalas permiten la cuantificación de los complejos fenómenos fisiopatológicos que no pueden ser descritos adecuadamente por una simple medida bioquímica o clínica únicamente.(295) En general dichas

mortalidad. La respuesta inmune se encuentra alterada por la presencia de hipoxia y acidosis láctica. Los mediadores de la sepsis producen empeoramiento de la hipoxia tisular incrementado la demanda celular de oxígeno y alterando la extracción de O₂ disminuyendo la contractilidad miocárdica.(292^a)

Los niveles de lactato reflejan la magnitud del metabolismo anaerobio relacionado con la hipoxia celular (tipo A) y siempre y cuando no se asocie a factores que produzcan hiperlactatemia sin estar asociados a sepsis(tipo B y C) (293^a) en donde la oxigenación tisular es adecuada y esta asociada efectos por algunas drogas o toxinas o por anomalías congénitas (como deficiencias enzimáticas). (293^a). Se han realizado estudios en donde los niveles de hiperlactatemia en pacientes con choque tiene una correlación importante entre la mortalidad y la aparición de SDOM, ya que el lactato refleja cambios de hipoxia tisular a nivel global pero no se relaciona con hipoxemia (valores mayores de 2 mm/lt).

Otra sustancia que se ha encontrado relación en la falla orgánica es la proteína ligada a ácidos grasos intestinales urinaria, que es parte de la familia de proteínas inmunogénicas encontrada en varios tejidos los cuales se cree tienen importancia en el transporte de ácidos y su almacenamiento. Esta proteína se encuentra en los enterocitos del intestino delgado y se ha detectado después de episodios de isquemia intestinal e inflamación y se correlaciona con el desarrollo de SDOM. ((294^a) Otras sustancias estudiadas son por ejemplo el radio de la proteína C reactiva y la prealbúmina encontrándose que mientras mas altas estaban las proteínas hepáticas(l alfa glicoproteína y albúmina) los pacientes presentaban mejor pronóstico(295^a) sin embargo se requieren mas estudios al respecto, otra sustancia en niños con choque séptico cuyos niveles elevados pueden tomarse como marcador del daño endotelial y desarrollo SDOM, que es la trombomodulina que es una glicoproteína anticoagulante transmembrana que interactúa con la trombina, esta última cataliza la formación de fibrina, y activa el factor V y las plaquetas, la trombomodulina al unirse con la trombina reduce su capacidad de coagulación produciendo anticoagulación en la superficie endotelial.(296^a)

Clasificación y Predictores de Muerte en pacientes con SDOM:

En vista de los problemas que se presentan en los pacientes pediátricos con SDOM en relación al diagnóstico y la mortalidad, es necesario establecer un sistema de clasificación y de factores pronósticos para caracterizar al SDOM tomando en cuenta alteraciones fisiológicas y posiblemente la intervención terapéutica que se da a un paciente en la unidad de cuidado intensivo.

Se han elaborado criterios que comprenden evaluación de las alteraciones fisiológicas así como la intervención terapéutica de los diferentes sistemas, cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico y renal, etc., lo cual permite una mejor valoración del SDOM en el paciente pediátrico.(293) (294)

Todos estos sistemas de evaluación pronóstica han llegado a ser parte integral en la práctica de la terapia intensiva pediátrica y juegan un papel importante en la investigación y estratificación de la evaluación de los pacientes pediátricos con enfermedades graves, estas escalas permiten la cuantificación de los complejos fenómenos fisiopatológicos que no pueden ser descritos adecuadamente por una simple medida bioquímica o clínica únicamente.(295) En general dichas

escalas permiten evaluar pronóstico a largo plazo, recursos disponibles y utilizados, descripción de cambios en el estado clínico y evaluación de efectos en las terapias instaladas.(296) así mismo se correlacionan parámetros de monitoreo con la sobrevivida de los pacientes tales como variables hemodinámicas (297) (298) o parámetros de ventilación como la distensibilidad pulmonar para evaluar destete de ventilador o valorar patología pulmonar obstructiva reversible o irreversible etc.(299) En cuanto a las evaluaciones generales desde 1976 Cullen realiza una valoración que toma en cuenta intervenciones terapéuticas a base de procedimientos agresivos dependiendo de la severidad del cuadro y clasifica a los pacientes en mayores puntuaciones cuando cuentan con más intervenciones terapéuticas y las asocia con mayor mortalidad nombrando a este sistema como TISS. (therapeutic Intervención Score System)(300)

En 1980, se tiene la inquietud de determinar los criterios de ingreso a la unidad de cuidado intensivo y delimitar cual será la sobrevivida de los pacientes con disfunción orgánica múltiple que egresaran de la unidad y definir así la recuperabilidad de los mismos, lo que por otro lado determina el posible costo de la atención en la unidad de cuidado intensivo de este grupo de enfermos.(301) En ese mismo año (1980) Knauss crea la clasificación de APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evolution) que trata de valorar la severidad de la enfermedad tanto crónica como aguda para que sirva como pronóstico de mortalidad, en base a variables fisiológicas y debido a la gran cantidad de variables que se manejan no puede ser implementado en todas las unidades de cuidado intensivo por lo que Knaus mismo crea el APACHE II en la que con un mínimo de variables se puede tener una especificidad y confiabilidad del 100 por ciento en el criterio pronóstico, inclusive estas variables son correlacionadas con medidas cuantificables de acción inflamatoria como puede ser el FNT. todo esto en pacientes adultos (102)(302)

En 1986 Wilkinson trabajando con el concepto específico de SDOM integra por medios indirectos y mediciones fisiológicas la claudicación de un órgano, hablando de la falla secuencial que determina mayor mortalidad en cuanto más órganos están fallando y cual fue el órgano original que inicio la falla, reportándose mortalidades hasta del 80 al 99% con tres órganos dañados así como otras series. tabla No.VIII Dipositiva tabla de moratalidad) con mortalidades similares dependiendo del numero de órganos dañados.

Posteriormente Polak y Murray crean el Pronóstico Pediátrico para riesgo de Mortalidad (PRISM) el cual es distinto al del adulto solo en las variables que cambian la edad, pero sin considerar las características fisiológicas (período pediátricos) y la asociación con los defectos genéticos que determinan gran cantidad de defunciones, no obstante se utiliza en gran cantidad de hospitales de los Estados Unidos y de nuestro país, este aporta hasta un 96% de especificidad y 95% de pronóstico. (303) En México en 1988 González hace una modificación a los criterios de SDOM de Wilkinson adaptándolos a la edad pediátrica con las misma especificidad pero con mención especial a los problemas respiratorios que determinan una mayor mortalidad (304) el mismo modifica algunos criterios de falla orgánica múltiple para correlacionarlos con la mortalidad en los pacientes con SDOM basándose en la evaluación creada por Pollak en 1984 del índice de estabilidad fisiológica (IEF)(305)(306) mismo criterio que nosotros utilizamos para evaluar a nuestros pacientes con SDOM en la unidad de cuidado intensivo de nuestro hospital. (18)(19) Mas recientemente con la intención de simplificar mas aun creamos un índice pronóstico de mortalidad en SDOM , retomando algunos principios de TISS, APACHE I Y II PRISM Y IEF peros sobre todo dando prioridad a las características fisiopatológicas de los pacientes en la edad pediátrica y que son variables indirectas de la fisiológica y funcionamiento del organismo del niño y así, tenemos que las características del cráneo con su complianza, mayor fragilidad, mayor capacidad de plasticidad neuronal y mayor tolerancia a la hipoxia, han delimitado que un Glasgow menor de 7 sea tomado como pronóstico de mortalidad. El apoyo de aminas, no solo a dosis standard, sino a dosis altas (20-30 mcgs) o la asociación de mas de una substancia inotrópica, dobutamina/amrinona o adrenalina, sean un índice de falla cardiovascular importante Además de las alteraciones cardiorhemodinámicas propiamente dichas. Otro de los aspectos que sobresale en las características del paciente

pediátrico, es la gran elasticidad pulmonar, la menor complianza, la falta de circulación colateral, el predominio del uso de la presión como modo ventilatorio, así mismo la inmadurez en número de unidades alveolares, así como las características de las fibras de elastina y colágena que determinan el uso de presiones altas y la utilización del PEEP (presión positiva al final de la espiración) como modalidad terapéutica para tratar la hipoxemia y mejorar la saturación siendo todo ello indicativo de falla pulmonar severa. La escala de sepsis asociada a falla orgánica (SOFA) que incluye los conceptos de disfunción orgánica o falla que es un proceso en lugar de un evento; el factor tiempo es fundamental por varias razones el desarrollo y similarmente la resolución de una falla orgánica toma tiempo, pacientes que mueren en forma temprana no llegan a presentar falla orgánica múltiple y el curso del tiempo de la disfunción orgánica que puede llegar a presentarse en forma simultánea en varios órganos. (301^a) Esta escala evalúa la aparición de falla en órganos en función de tiempo sin embargo no guarda relación con la mortalidad o el pronóstico, inicialmente así se pensaba sin embargo en revisión reciente se ha encontrado correlación con la mortalidad(301b) incluye los órganos y sistemas que más frecuentemente fallan: respiratorio, coagulación, hígado, cardiovascular sistema nervioso central y renal divididos en grados de 0 a 4(301^a)(301b) Otra clasificación que reporta el metabolismo a nivel intracelular midiendo niveles de ácido láctico, el radio arterial de cetona en el cuerpo y la brecha osmolar están incluidos en la Escala de Daño Celular en donde se miden estos tres parámetros en pacientes con falla orgánica múltiple basándose en el concepto de que SDOM es causado por mediadores humorales e hipoxia tisular. En el caso de del radio arterial de cetona en el cuerpo que es el radio de acetoacetato y ácido beta hidroxibutírico en sangre arterial y refleja el estado redox NAD/NADH en la mitocondria hepatocelular y un radio menor a 0.7 esta considerado como dato confiable para falla hepática. La brecha osmolar es la diferencia entre la osmolaridad sérica medida y calculada que ha mostrado ser un excelente parámetro la cantidad de solutos no medibles secretados por células dañadas y el lactato mide la hipoxia tisular, esta escala va de 0 a 3 y se encontró más alta en pacientes no sobrevivientes (302^a)

El aspecto de respuesta metabólica al estrés y la reserva orgánica del paciente pediátrico, reviste dos aspectos: el primero, es que la intensidad de la respuesta es mayor por predominar la función simpática para casi todas las respuestas compensadoras y el segundo, es la reserva orgánica más pobre, que como ya analizamos tiene que ver con el freno del crecimiento y más tarde con la **emaciación**, para caer en una alteración inmunológica, por esto, la glicemia y albúmina son parámetros útiles para esta monitorización que aunque en forma indirecta, nos indican la magnitud del daño al sistema metabólico.

Desde el punto de vista hemodinámico en pediatría la monitorización reviste ciertas dificultades tanto técnicas como de equipo, por ejemplo la colocación de un catéter de Swan Ganz, la determinación de fracción de eyección y resistencias periféricas por medio de Doppler, no es rutinario, sin embargo se sabe que el proceso fisiopatológico de deuda de oxígeno que hemos revisado, altera inicialmente la diferencia arterio venosa y el déficit de base, así mismo la determinación del ácido láctico se ve alterada y se puede considerar un Ph menor de 7.2 y déficit de base de menos 15 como un parámetro indirecto de alteración hemodinámica en donde se esta comprometiendo la utilización de oxígeno, desviando el metabolismo hacia un estado anaeróbico. Por otro lado se pueden considerar propiamente las alteraciones hemodinámicas a través de metodología alternativas como puede ser la impedanciometría, que aunque tiene diferentes variables a considerar para su uso en pediatría, ha mostrado, al menos en nuestra unidad ser de utilidad para la determinación de algunos parámetros hemodinámicos y de deuda de oxígeno que proporcionan en forma real e inmediata y sin invasión el estado hemodinámico del paciente y que además de ser útil para la intervención terapéutica, lo es también como factor pronóstico de muerte y disfunción orgánica. (304)(305)

Otra de las variables distintas en la edad pediátrica y que indudablemente influyen en la definición del SDOM son las malformaciones congénitas de cualquier índole que al menos en nuestra unidad se presentan hasta en un 20% de los pacientes ingresados a ella, los pacientes

severamente enfermos presentan algún grado de malformación que cuando se asocia a otros problemas orgánicos la mortalidad se eleva en forma importante hasta en un 90%. (298)

Podemos considerar entonces que las variables que con mayor frecuencia encontramos en los pacientes que fallecieron en nuestra unidad fueron: Glasgow menor de 10, (77%) Ph menor de 7.2, (80%) exceso de base menor de 10 (70%), glicemia mayor de 200, (60%) saturación arterial menor de 90 (74%), albúmina menor de 2.5, (en este parámetro no encontramos alteración significativa en base a la razón que explicamos al mencionar el aspecto de proteínas y SDOM) malformaciones congénitas en un 48%. Uso de PEEP mayor de 6 (64%). En forma general consideramos que si 3 parámetros se encontraban persistentemente en un plazo de 48hrs. y donde el armamento terapéutico no logra revertir el proceso, la mortalidad se estableció en un 100% de los pacientes, aunque su especificidad y confiabilidad de pronóstico es de un 50%, es un criterio útil y rápido para la toma de decisiones dentro de nuestra Unidad. (298)

En la Tabla XVI se muestra el criterio modificado de falla orgánica múltiple realizado por el Dr. González (293) el cual consideramos que es también un método práctico y de fácil aplicación en la toma de decisiones y pronóstico del SDOM en pediatría.

CRITERIO MODIFICADO DE FALLA ORGANICA MULTIPLE

PUNTOS	SISTEMAS	
	Cardiovascular	
1	Tensión arterial sistólica < 40 mmHg (lactantes) < 50 mmHG (> 2 años)	
2	Frecuencia cardiaca < 50 ó > 200 x minuto (lactantes) < 50 ó > 180 x	min (2 años)
3	Paro cardiaco	
4	pH sérico < 7.20 (con PaCO2 normal)	
5	Infusión de drogas vasoactivas	
	Respiratorio	
1	Frecuencia Respiratoria > 60 por minuto (lactantes) > 40 x min (> 2	años)
2	Pa CO2 > 50 mm Hg	
3	PaO2 < 50 mm Hg (sin enfermedad cardiaca)	
4	Ventilación mecánica > 24 hrs	
5	Índice de oxigenación (PaO2/FiO2) < 200 (sin enfermedad cardiaca)	
	Neurológico	
1	Glasgow < 3 (6-6 meses) < 4 (6-11 meses)	
	< 5 (1-3 años) < 8 (> 3 años)	
2	Pupilas fijas y dilatadas	
3	Hiperventilación y/o manitol y/o furosemide	
	Hematológico	
1	Hb < 7g/dl	
2	Leucocitos/mm > 3000	
3	Productos líticos de fibrina > 7mg7ml	
4	Heparina y/o plasma y/o plaquetas	
	Renal	
1	Creatinina sérica > 2 mg/dl (sin enfermedad renal previa)	
2	FeNa > 2	
3	Furosemide y/o dopamina	
4	Dialisis peritoneal	
	Gastrointestinal y hepático	
1	Bilirrubinas totales < 2mg7dl	
2	Nutrición parenteral total	
3	Sangrado de tubo digestivo alto o baj4	
	correlación entre	
		Cirugía Tabla XVI. García E, Síndrome de falla orgánica múltiple
		la mortalidad y criterio modificado de falla orgánica múltiple

Así mismo se presenta en la tabla XIV los parámetros necesarios y la definición de cada uno de ellos del riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM). Este fue desarrollado en diferentes pasos para darle validez estadística y en realidad es una simplificación del índice de estabilidad fisiológica (IEF) en donde el número de variables es reducido de 34 a 14 y el número de rangos en las diferentes variables se redujo de 75 a 23 y lo más importante es que estos rangos fueron reevaluados para que directamente reflejen su contribución para evaluar el riesgo de mortalidad, así es que el PRISM no solo es fácil de evaluar sino que directamente refleja la severidad de la enfermedad más que el IEF, este método fue validado estadísticamente en diferentes grupos y hospitales y es importante señalar que tanto el PRISM como todas las demás escalas de evaluación no están influenciadas por grupos diagnósticos ni por estados operativos de los pacientes y la validación estadística del PRISM en cierto modo es inferior a la desarrollada para el IEF, sin embargo es muy aceptable por manejar parámetros clínicos y con una substancial reducción del número de variables fisiológicas y rangos de tolerancia así como la eliminación total de los procedimientos invasivos. (309) (tabla XVII)

VARIABLE	EDAD/RANGO			PUNTAJE	
Presion sistolica mmHg lactante	130-160	mayor	150-200	2	
		55-65		67-75	2
		> 160		> 200	6
		40-54		50-64	6
		< 40	< 50		7
Presion diastolica mmHg	todos	>110		6	
Frecuencia cardiaca lactante	>160	mayor	>150	4	
		< 90		< 80	4
Frecuencia respiratoria lactante	61-90	mayor	51-90	1	
		> 90		> 90	5
		apnea		apnea	5
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	todos	200-300		2	
		< 200		3	
PaCO ₂ ^b	todos	51-65		1	
		> 65		5	
Glasgow ^c	todos	< 8		6	
Reacciones pupilares	todos	anisocoria o dilatadas	4		
		fijas y dilatadas		10	
TP / TPT		todos	1.5 x control	2	
Bilirubina total mg/dl	mayor de 1 mes	> 3.5		6	
Potasio serico mEq/l	todos	3-3.5		1	
		6.5-7.5		1	
		< 3		5	
		> 7.5		5	
Calsio serico (no ionico) mg/dl	todos	7-8		2	
		12-15		2	
		< 7		6	
		> 15		6	
Glicemia mg/dl	todos	40-60		4	
		250-400		4	
		< 40		8	
		> 400		8	
Bicarbonato ^d mEq/l	todos	< 16		3	
		> 32		3	

^a No se evalua en pacientes con cortocircuitos intracardiacos o insuficiencia respiratoria cronica. Solo muestra arterial.

^b Puede ser evaluada con gases capilares.

^c Solo evaluarla si se sospecha o se sabe una alteracion del SNC, no es evaluable en pacientes con sedacion, paralisis o anestesia. El valor < 8 significa como o estupor severo.

TABLA XVII Murray M, Plack M. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Med 1988; 16: 1111.

DESCRIPCION DE DISFUNCION EN ORGANOS Y SISTEMAS ESPECIFICOS.

Disfunción respiratoria: la necesidad de ventilación mecánica, disminución del ratio PO₂/FIO₂, como criterios principales, en menor cantidad de estudios se reporta el nivel de PEEP, cambios radiológicos, hipercarbia e incremento de la relación espacio muerto y volumen corriente (Vd/Vt).

Se ha encontrado una alta incidencia de síndrome de distrés respiratorio en pacientes con falla orgánica no pulmonar así como que el daño pulmonar agudo se encuentra frecuentemente en pacientes con falla orgánica. Después de iniciada la agresión la respuesta inflamatoria aguda se produce con la localización de células polimorfonucleares activas en la microvasculatura pulmonar. Estas células participan en el proceso de fagocitosis y opsonización de cuerpos extraños y restos celulares. Se liberan radicales libres y otras enzimas posteriormente que a través de interacciones con células endoteliales, citocinas y componentes de complemento producen daño endotelial. Se producen cambios en la permeabilidad produciendo alteraciones que repercuten en el intercambio gaseoso(349^a).

La secuencia para que instale el daño pulmonar es el siguiente:

- A) Daño
- B) Activación de monocitos/macrófagos
- C) Liberación de citocinas proinflamatorias, ciclooxigenasa y lipoxigenasa
- D) Alteraciones en las células endoteliales: ICAM-1, FAP, IL-8
- E) Migración de neutrófilos
- F) Activación de neutrófilos, expresión de integrinas, radicales libres de O₂
- G) Secuestro de neutrófilos activos en la microvasculatura pulmonar
- H) Daño pulmonar agudo.

Disfunción renal: Niveles de creatinina elevados, como primer lugar, necesidad de diálisis, elevación del BUN sérico, y por último disminución de la depuración de creatinina, hipervolemia y azotemia. La insuficiencia renal puede presentarse debido a vasoconstricción persistente secundaria a hiperactividad del sistema simpático adrenérgico o bien por estimulación del sistema renina-angiotensina a nivel intrarrenal, por una disminución del factor relajante derivado del endotelio contribuyendo a la vasoconstricción, así como endotoxinas que inducen a vasoconstricción renal como norepinefrina, vasopresina, angiotensina II, tromboxanos y endotelinas. El daño endotelial se debe a pérdida de la liberación de vasodilatadores locales como prostaciclina y óxido nítrico(349^b). Como consecuencia de la isquemia se producen cambios a nivel intracelular, disminuye el ATP, y en el momento de la reoxigenación se produce daño por medio de formación de radicales libres que lesionan las células al alterar la estructura de las proteínas, o por aumento del calcio intracelular produciendo cambios en el transporte de membrana, actividad celular y función enzimática.

Disfunción cardiovascular: Está presente en el momento que hay necesidad de dar soporte inotrópico así como hipotensión. En otros estudios, se ha considerado el desarrollo de arritmias, auriculares y ventriculares, así como elevación de la presión capilar pulmonar.

Alteraciones en el mecanismo de la coagulación:

Como consecuencia de la activación de la coagulación ya descrita anteriormente (ver antes), el PAF además de ejercer su acción sobre las plaquetas donde produce agregación y degranulación plaquetar, produce sobre los monocitos y granulocitos su degranulación y su quimiotáxis, favoreciendo de igual forma la interacción entre los granulocitos y el endotelio y se ha visto que esto induce hipotensión, disminución del flujo cardiaco, y choque.

El FNT libera IL-1 y expresa el factor III de la coagulación a partir de los monocitos y células endoteliales, favorece la interacción célula – célula matriz extracelular, ya sea sintetizando productos proteicos o expresando receptores para los mismos, induce aumento de la permeabilidad vascular, trombosis de la microcirculación, lesión del endotelio vascular pulmonar, diatésis hemorrágica, necrosis de túbulos renales, daño pulmonar, choque y muerte.

La IL-1 induce expresión en el endotelio y leucocitos de receptores para las citocinas, induce la fibrinólisis, la adhesión celular y alteraciones de la membrana celular, en los granulocitos induce la síntesis de tromboxanos A₂, PAF, TNF y IL-1 a nivel de los basófilos, induce la liberación de histamina, provoca la liberación de linfocitos T, así como su activación con síntesis y liberación de IL-1, PAF e IFN gamma, induce síntesis hepática de proteínas de fase aguda, síntesis hormonal, causa fiebre y leucocitosis con desviación hacia la izquierda (176).

Debido a este proceso de interacción de la superficie de las células endoteliales y los acoplamientos moleculares que dan lugar a la coagulación, se considera que las células endoteliales son productoras de un grupo complejo de sustancias que modulan los dos aspectos de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis y algunos autores han destacado la acción de un "factor hístico" que son moléculas proteicas glucosiladas y unidas a lípidos producidas por membranas de células fagocíticas especialmente monocitos y macrófagos. Aunque la hipótesis básica de la activación de la cascada divide a los hechos que inician la coagulación en las vías intrínseca y extrínseca, FIGURA 31, ambas secuencias están mucho más relacionadas de lo que se pensaba en un principio, los complejos del factor hístico y el factor VIII activado, situados en la superficie celular son importantes para ambas vías y no sólo para la vía extrínseca, algunos de estos conceptos dependen de las características bioquímicas de los factores de la coagulación en sí mismos, puesto que se sabe de la secuencia aminoacídica que prácticamente todos los factores de la coagulación así como la secuencia de ácidos nucleicos del gen correspondiente y la localización cromosómica del mismo, por ejemplo el gen del fibrinógeno se encuentra ubicado en el cromosoma 4.

La activación de la cascada se basa en que los precursores inactivos de los factores de la coagulación circulantes se activan por un proceso de proteólisis, y la fragmentación de puentes peptídicos específicos que producen la exposición de una zona activa del precursor todo ello con el objeto de convertir el fibrinógeno a fibrina (350b).

Los mecanismos naturales que controlan la coagulación actúan interfiriendo a nivel de uno o más pasos de la cascada. La ATIII, activada por el heparán en la superficie celular se combina y bloquea los factores de la coagulación serinproteasa (XII-XI-X-IX-II activados). La ATIII adquiere la capacidad de unirse a la trombina y la heparina induce cambios en esta que le hacen más eficaz para inactivar los factores de la coagulación.

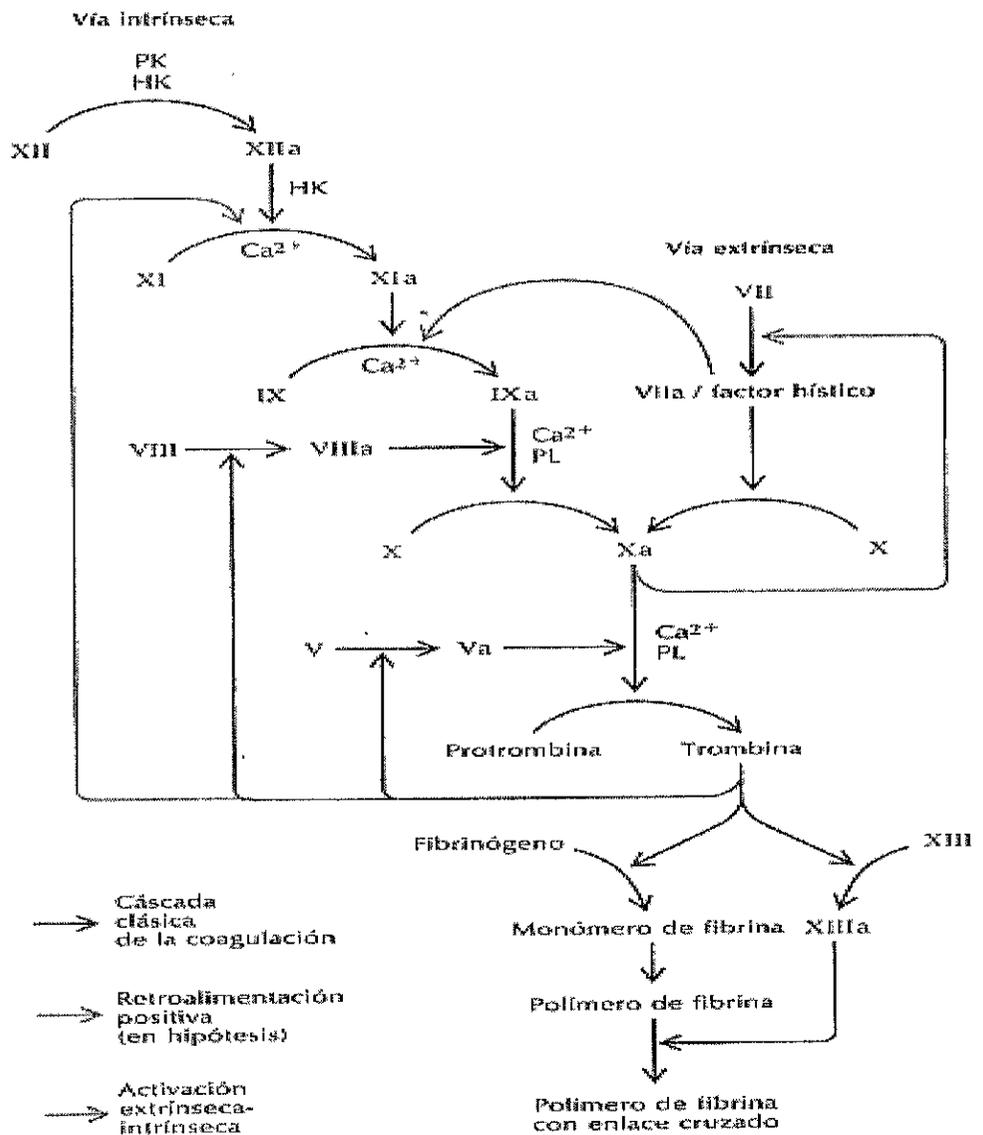
La proteína C unida a la proteína S, escinde los factores de la coagulación no proteolíticos V y VII en participación con la protrombina proveniente de la circulación se une a la trombomodulina de la superficie endotelial, la proteína C activada se une a la proteína S y es capaz de proteolisar las formas activadas de los factores VIII-VIIIa y V-Va de la coagulación (350^a).

El LACI (lipoprotein-associated-coagulation-inhibitor) Inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína, bloquea in vitro la activación del factor X, por complejos formados por el factor VII y el factor hístico (350^a) y FIGURA 32.

El mecanismo de heparán ATIII, puede estar alterado por la activación a través de FNT, IL-1 y PAF lo cual ya hemos analizado y este defecto podría afectar el control de la coagulación y

promover el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad, todas éstas moléculas inducen alteraciones a nivel de la membrana endotelial como ya hemos visto, y aumenta la exposición al factor hístico disminuye la exposición de la trombosmodulina y recude la fijación de proteína S y el resultado es la activación de la vía intrínseca de la coagulación así como la supresión del control de ésta (350^a).

FIGURA 31. Hipótesis de la cascada en la coagulación sanguínea.



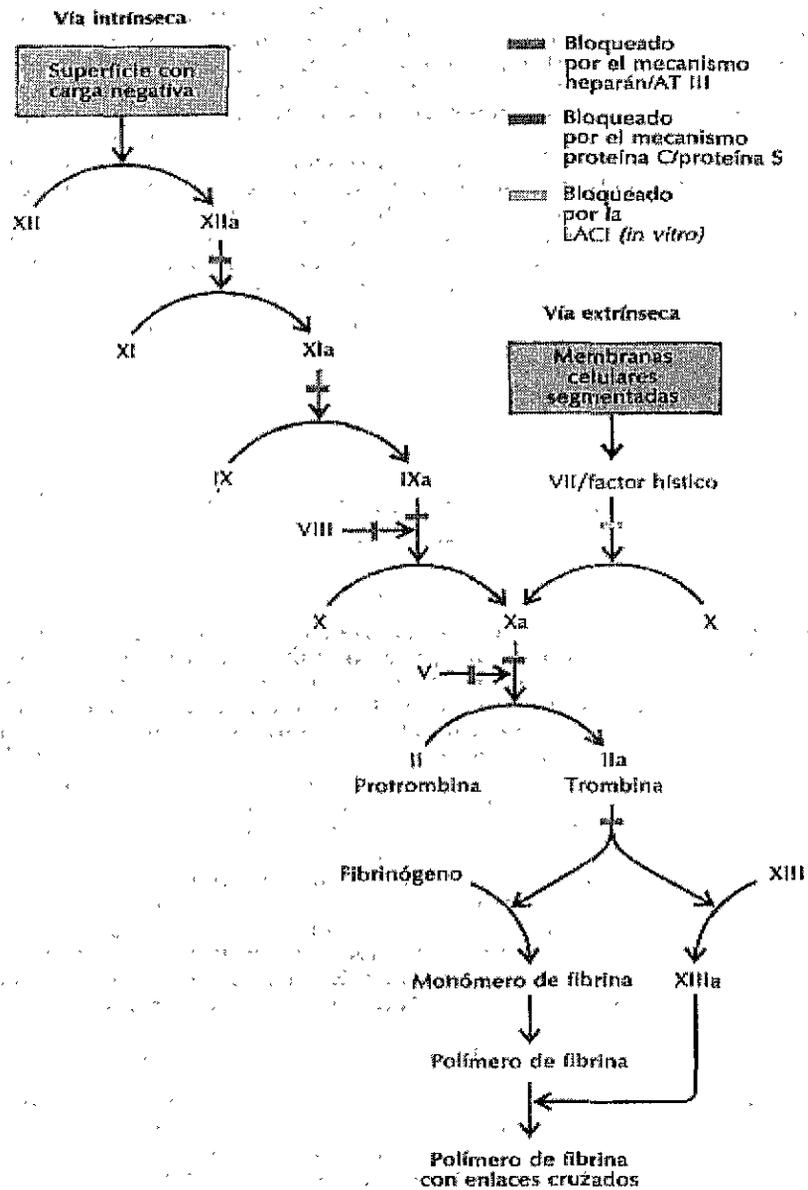


FIGURA 32. Mecanismos naturales que controlan la coagulación actúan interfiriendo a nivel de uno o más pasos de la cascada de la coagulación. En cambio la proteína C unida a la proteína S escinde los cofactores de la coagulación no proteolíticos. Y por último el LACI bloquea la activación del factor X por complejos formados por factor VII y factor histico.

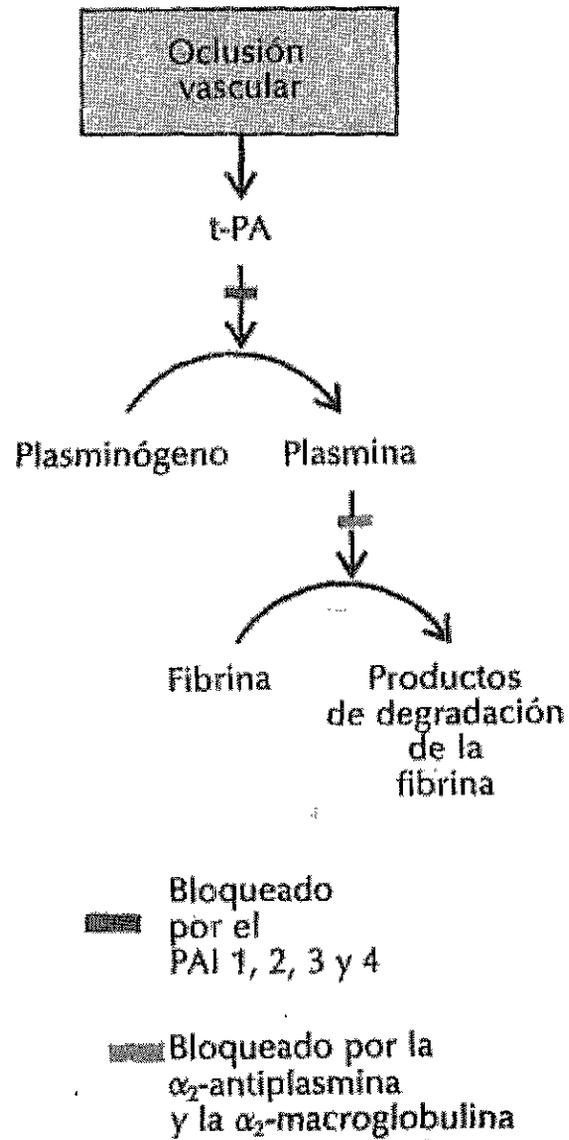


FIGURA 33. Los mecanismos que controlan la fibrinólisis actúan interfiriendo a nivel de la actividad del activador tisular del plasminógeno (t-PA) o de la plasmina. El t-PA puede ser bloqueado por cualquiera de las cuatro moléculas inhibidoras del activador del plasminógeno (PAI). La plasmina, el agente que lleva a cabo la lisis del coágulo, es bloqueada por la alfa-2 antiplasmina o (con menor rapidez) por la alfa macroglobulina.

La proteína C también se une a la superficie de las células endoteliales y lo hace a nivel de las moléculas de trombomodulina y así la trombina fijada a la trombomodulina queda rodeada de proteína C y no es capaz de interactuar con el fibrinógeno ni con las plaquetas, por el contrario la trombina fijada a la trombomodulina adquiere la capacidad de escindir a la misma proteína C, produciendo proteína C activada (Ca) Esta a su vez se une a las moléculas de proteína S próxima a la superficie de las células endoteliales y éste complejo Ca, S, es capaz de proteolizar los dos cofactores de la coagulación no serán proteasa, Va, VIIa de ésta forma Ca promueve la fibrinólisis, y escinde al inhibidor tipo I del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) que es el principal activador del plasminógeno tisular (t-PA). La Ca también se fija a PAI-3, estos mecanismos que controlan la fibrinólisis actúan interfiriendo la actividad del activador tisular del plasminógeno.

Existen cuatro moléculas inhibitoras de este activador (PAI 1,2,3,4) así también la plasmina que es el agente que lleva a cabo la lisis del coágulo, es bloqueado por la alfa II antiplasmina o alfa II macromodulina generando productos líticos de fibrina(350^a) FIGURA 33.

Como consecuencia de la activación de la coagulación y la ausencia de su regulación se produce una disfunción poliorgánica con depósito de fibrina y plaquetas en la microcirculación del hígado, riñón, pulmón, suprarrenales etc. y una diátesis hemorrágica por coagulopatía de consumo y cuando el consumo de los factores no puede ser eficazmente reemplazado por la síntesis hepática de nuevos factores es posible detectar:

- A) Consumo de los factores (Fc) de la coagulación activados, fibrinógeno, FcII, FcV, Fc VIII, Fc XIII, y la ATIII.
- B) Presencia de los factores de la coagulación activados FcXa, y trombina fundamentalmente.
- C) Péptidos de activación de la protrombina generados por acción del factor Xa, fibrinopéptidos A y B, generados por acción de la trombina sobre el fibrinógeno y péptido de la proteína C producido por acción de la trombina sobre dicho inhibidor.
- D) Complejo enzima – inhibidor principalmente trombina – ATIII.
- E) Complejo soluble de monómeros de fibrina formados por el fibrinógeno y monómeros de fibrina, que precipitan en presencia de etanol sulfato de protamina.

Como consecuencia de la lesión endotelial las plaquetas se activan y agregan depositándose en la microcirculación y consumiéndose durante el proceso pudiendo generar o agravar el estado de hipercoagulabilidad y diátesis hemorrágica, en este proceso existe: a) consumo de plaquetas b) factores liberados de las plaquetas durante su activación: tromboxano B₂ (derivado de tromboxano A₂), factor 4 plaquetario y beta trombomodulina.

Además de la coagulación y las plaquetas las endotoxinas pueden activar la fibrinólisis en forma directa como consecuencia de la liberación del activador tisular de plasminógeno (t-PA), y la uroquinasa de una sola cadena o prouroquinasa a través de la vía de sistema de contacto (FcXII-prekalikreina-kalikeína) Cuando se activa la fibrinólisis es posible encontrar:

- a) Elevación de productos líticos de fibrina (PLF) por acción de la plasmina sobre fibrinógeno y la fibrina.
- b) Elevación del dímero D-D por acción de la plasmina sobre la fibrina.
- c) Presencia de complejos de plasmina alfa 2 antiplasmina.
- d) Consumo de fibrinógeno, factor V, X, VIII, así como de plasminógeno y de alfa 2 antiplasmina.
- e) Formación de fibrinopéptido B-B a partir de la acción de la plasmina sobre el fibrinógeno.
- f) Formación de complejos solubles de monómeros de fibrina constituidos por los monómeros de fibrina y los productos de degradación del fibrinógeno por acción de la plasmina(176)

La condición básica para el diagnóstico de CID es la demostración de indicios de fibrinólisis secundaria. En los inicios de la CID puede haber acortamiento del TPT menor de 28 segundos,

reducción de niveles de proteína C y proteína S lo que sugiere que el acortamiento del TPT está relacionado con el consumo de proteínas del control de la coagulación, algunas otras pruebas que se están estudiando son: radioinmunoanálisis, con anticuerpos monoclonales que reconocen el fragmento F1+2, de la protombina, este fragmento es escindido de la protombina por el factor Xa, cuando se genera protombina, también el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido que escinde la proteína C durante la activación de ésta proteína (350^a).

Considerando las complejas alteraciones de la homeostasia antes citadas junto con las inducidas por la activación del sistema de cininas del complemento así como las inducidas por los moduladores de la respuesta biológica y por los mediadores de la inflamación es fácil comprender que los hallazgos de laboratorio en el choque y el SDOM son extraordinariamente variables en función de la intensidad o estadio del proceso, máximo cuando las pruebas de laboratorio corrientes como las que nosotros realizamos en nuestro servicio (TP, TPT, trombopenia, dímeros de fibrina, fibrinógeno) pueden hallarse alteradas o normales sin que dichas variaciones traduzcan fielmente la intensidad o gravedad del proceso de CID en el choque o en el SDOM(176).

Disfunción gastrointestinal y hepática: la caracteriza el sangrado de tubo digestivo secundario a úlceras de estrés, así como la necesidad de transfusiones secundarias a la severidad del sangrado por estrés. Otra sintomatología de menor importancia es la intolerancia a la alimentación, isquemia, colecistitis, pancreatitis. El daño hepático se presenta debido a las alteraciones entre la microcirculación hepática y la hemodinamia en las células de Kupffer, hepatocitos y células endoteliales sinusoidales, como sería disminución del flujo hepático por disminución del flujo sistémico, estimulación de los receptores alfa, a nivel microcirculatorio ha poca perfusión sinusoidal, agregación de polimorfonucleares, microtrombos, edema de las células endoteliales, alteraciones de la presión que repercuten en la perfusión. También por alteraciones inflamatorias e inmunológicas se puede presentar deterioro del funcionamiento hepático como expresión del TNF alfa, generación de 2dos. Mensajeros, radicales libres, eicosanoides, fragmentos de complemento, endotelina, disminución de la fagocitosis, e imposibilidad de eliminación hepatobiliar de mediadores inflamatorios. Todo esto trae como consecuencias alteraciones severas en el metabolismo hepático llevando a la disfunción presente cuando hay incrementos de bilirrubinas > 4 a 6mg/dl y prolongación del tiempo de protombina(349c).

Disfunción endocrino-metabólica: Se considera falla de este sistema cuando hay presencia de diabetes, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipermetabolismo, pérdida de peso e hipoalbuminemia. En caso de resistencia a la insulina el metabolismo de la glucosa se encuentra alterado, ya que en condiciones anaerobias los productos intermediarios del metabolismo de la glucosa acumulada y las bajas proporciones de ATP formado, en ausencia de oxígeno el piruvato que es el producto final en condiciones aerobias se convierte a lactato permitiendo la glicolisis anaerobica. Esta vía tiene capacidad limitada para producción de energía, produciendo aumento de los niveles de lactato asociados con disfunción orgánica. Así también se ha encontrado reducción de enzimas glucolíticas como la piruvato cinasa, glucoinasa. Así como ya se mencionó se encuentran alteraciones en el metabolismo de proteínas y lípidos.(348^a)

Disfunción inmunológica: no hay muchos reportes que hablen al respecto, sin embargo se considera bacteremia, pirexia, leucitosis, hipersensibilidad retardada. (206^a).

En forma general se han descrito diversos métodos para clasificar y diferenciar los diversos estadios y el pronóstico de la disfunción orgánica múltiple, tanto en adultos como en pediatría.(207)

todos ellos describen cambios en el estado clínico , respuesta a la terapia y en diversas formas representan los diferentes estados fisiopatológicos por los que el paciente va atravesando en el desarrollo del SDOM y todos ellos están estructurados en bases teóricas y en principio su desarrollo ha sido muy bien establecido . Es deseable que dichas escalas predictivas reflejen en forma general el fenómeno clínico que se ha establecido y que provea un índice capaz de ser medido e interpretado en forma individual para cada paciente dentro de la unidad de cuidado intensivo. En términos metodológicos cada escala que se describa, para que sea clínicamente válida, debe tener tres atributos bien establecidos: validez de las medidas, reproducibilidad y responsabilidad.

Una medida de validez es aquella que esta hecha para medir aquello para lo que esta designada; reproducibilidad: que permitirá reproducir los resultados en diferentes pacientes y en diferentes tiempos; y responsabilidad. que es la capacidad de detectar clínicamente cambios totalmente significativos cuando estos ocurran y cuyas variaciones en los valores numéricos correspondan también a cambios significativos en el estado clínico. (308)

Todo lo anterior permite evaluar a los pacientes con SDOM que ingresan a las unidades y que presentan gran heterogeneidad en sus estados y diagnósticos, toda vez, que el SDOM es una de las patologías que más genera morbilidad y mortalidad dentro de las unidades de cuidado intensivo y aunque el síndrome es bastante familiar y práctico para todos los intensivistas pediátricos, aun no hay un consenso formal en los criterios para establecer su presencia o para describir su severidad clínica. (308) Es necesario que cualquier escala predictiva exprese la asociación entre el grado de daño fisiológico y el riesgo de mortalidad y/o secuelas con validación y calibración posterior, de tal forma que dicha escala pueda ser reconocida para establecer juicios clínicos e intervenciones terapéuticas que puedan modular el mismo proceso fisiopatológico que se está estableciendo y que esta llevando al SDOM.(307)(308)

En los últimos años los sistemas pronósticos de los pacientes en estado crítico se han envuelto en una serie de contradicciones y cuestionamientos en relación a su potencial específico de pronóstico objetivo, algunas de ellas muestran un valor importante en la evaluación y representan un fundamento científico para describir la severidad de una enfermedad, en la investigación de la medicina crítica y para describir y comparar grupos de enfermos tratados en diferentes hospitales y aun en diferentes países, así mismo las diferentes terapias establecidas a los pacientes son difíciles de evaluar sin conocimientos de la severidad de la enfermedad y la prueba de estas terapias requiere de identificación de estos grupos de pacientes en su patología y terapéutica.(310)

Disfuncion neurológica:

Una falla circulatoria completa del organismo sin repercusión lleva por vía bioquímica y cambios morfológicos a una necrosis homogénea de diferentes órganos en diferentes tiempos. Los cambios irreversibles a nivel cardiaco y neuronal parecen presentarse hasta 60 minutos después de un estado de isquemia a temperatura normal (376,377). En el cerebro la insuficiencia vascular repentina lleva a los siguientes cambios: agotamiento de las reservas de O₂ e inconciencia a los 10 o 15 segundos, agotamiento de las reservas de glucosa y ATP a los cinco minutos, continúan produciéndose ácidos grasos cerebrales después de 15 minutos y potencialmente hay falla de las bombas de sodio y potasio y acumulación de calcio intracelular, activación de fosfolipasas, conversión de la xantina-deshidrogenasa endotelial a xantina oxidasa y activación de nucleasas que dañan el DNA, los cambios bioquímicos durante la anoxia tisular

que establecen el estado para la lesión por reoxigenación, durante la resucitación no está del todo entendidos (378, 379,380,381).

El tiempo de lesión neurológica generada por un paro cardíaco depende del tiempo del mismo paro y de la reanimación cardiopulmonar, el tiempo adicional de hipoxa severa y la hipotensión previa o posterior al paro y a la misma reanimación cardiopulmonar(378) y también debe considerarse la temperatura corporal en el momento de la lesión, glucemia, Ph cerebral, presión de reperfusión y soporte de vida y parece ser que un cierto grado de hipotermia durante el paro cardíaco, parece proteger el daño cerebral postisquemico (378,382,383).

Después del paro circulatorio la reperfusión y reoxigenación a los tejidos es esencial para restaurar el metabolismo, la viabilidad de las células y remover los metabolitos tóxicos pero después de la ausencia de flujo por cinco minutos o más ésta restauración puede provocar un síndrome de postresucitación(384,385). Este es un estado fisiopatológico que se presenta como un síndrome de postresucitación y puede ser considerado como una entidad nosológica independiente, fue conceptualizada desde 1960 (385,386) y en él existen múltiples cambios reversibles en todo el cuerpo y particularmente en el cerebro que ocurre no sólo durante la muerte clínica sino durante el mismo periodo de resucitación, los cambios cerebrales son especialmente destructivos en los primeros 5 a 15 minutos después de la muerte clínica y el tratamiento para mitigar estos cambios debe ser establecido inmediatamente para evitar que la necrosis neuronal estimule la muerte celular por otros mecanismos como la apoptosis que ya hemos analizado.

Este estado terminal ha sido descrito como el período que sigue a un estado agónico o muerte clínica y que fue revertido a la circulación espontánea y es entonces cuando se establece este síndrome de postresucitación.

La ausencia de esta adecuada regulación fisiológica cerebral dada por la corteza en el período temprano de la resucitación es un factor crucial, la corteza afectada por la hipoxia permanece por un momento incapaz de reestablecer sus funciones somáticas, esto varía de intensidad y duración y gradualmente va dando lugar a la inhibición y deja el control de las funciones a partes más bajas del sistema nervioso central, uno puede asumir que la corteza se está "salvando" así misma de una falla total, algunas personas consideran que la muerte clínica es "un sueño" que puede continuar en el paciente resucitado cuando el corazón ya está latiendo y otros órganos funcionando. El sistema nervioso central se recupera en sentido opuesto a los demás órganos, es decir que la corteza es la última región en recuperarse. Se ha enfatizado que la restauración de la respiración, circulación, metabolismo y funciones viscerales son necesarias para resucitar al cerebro (384, 388).

Los estudios indican que la ventilación artificial después de un paro cardíaco promueve la restitución del centro de actividad respiratoria y la actividad bulbar es restaurada lo que mejora el pronóstico. Este centro respiratorio es una especie de marcapasos de la corteza cerebral y una vez que esta se excita su impulso se extiende a las partes altas del cerebro y durante la resucitación el bulbo manda sus estímulos por vía de la sustancia reticular y subcorteza de la corteza. (375,388).

Debe vigilarse también la función cardiovascular y el metabolismo mientras el cerebro recupera su función.

El concepto de que el daño irreversible de la corteza se establece cuando ocurre la repercusión después de un paro cardiorrespiratorio en normotermia por más de 5 minutos es falso (389). Bajo condiciones experimentales la mayoría de las neuronas han sobrevivido hasta 60 minutos después de una isquemia global (390). Por su puesto que estos estudios son en animales pero se pueden extrapolar al humano bajo ciertas circunstancias en contraste la asfixia normotérmica por apnea que lleva a paro cardiorrespiratorio entre 5 y 7 minutos resulta en cambios histológicos cerebrales en no más de 1.5 minutos y la asfixia en hipotermia hasta 40 minutos puede revertir completamente (391).

Las consecuencias morfológicas de la isquemia reperfundida han sido descritas (392, 393) algunas neuronas como las de la región del hipocampo, en las células neocorticales y en las

células cerebrales de purkinje son selectivamente susceptibles de ser lesionadas con los cambios isquémicos neuronales (378). Esto se ha visto más en pacientes con paro cardipulmonar que en aquellos con daño asfíctico, lo que sugiere una patogénesis vascular y ésta selectividad se basa en que durante la isquemia hay acúmulo de neurotransmisores excitatorios (glutamato y aspartato) los cuales durante la reperfusión causan daño por carga excesiva de calcio y actividad convulsiva (394,395).

Se puede proponer que el síndrome de posresucitación consita en por lo menos tres causas de daño que interactúan entre sí (396)(397).

- 1) falla de perfusión:
- 2) lesión de reoxigenación
- 3) falla extracerebral de órganos

En cuanto a éste último aunque el cerebro parece tolerar un poco más por sí solo en paro cardiorrespiratorio se ha reportado que aún en un paro no muy prolongado pueden existir lesiones inmediatas a otros órganos como corazón, riñón, hígado y otros sistemas y asu vez todo esto va a comprometer má aún el daño cerebral (378).

A nivel pulmonar se origina una alteración en el intercambio de gases, se ha relacionado con lesión anatómica cerebrales, respiración como la de Cheyenne Stokes, hiperventilación neurógena central y respiración apneústica y atáxica(398). La hipoxemia en el momento de la lesión así cmo una mezcla venosa mayor del 13% se correlaciona con un mal pronóstico neurológico y se produce apena transitoria, puede haber microatelectasias, reducción de la capacidad residual funcional, incremento en el agua pulmonar, aumento general del consumo DO₂ y metabolismo lo que empeora la hipoxemia y empeora el intercambio gaseosos. Una reacción común es la hipercarbia e hiperventilación espontánea y posteriormente hipocarbia esto culmina en vasodilatación cerebral que tiende a empeorar la presión intracraneal.(400,401)

Puede ocurrir edema pulmonar neurógeno que forma edema pulmonar no cardiogénico debido a una descarga sináptica masiva transitoria con redistribución de sangre hacia el circuito pulmonar y lesión subsecuente de la microvasculatura pulmonar (402, 403).

De entre las alteraciones cardiovasculares están las arritmias aisladas combinación con isquemia miocárdica, hay un atrón hemodinámico hiperdinámico secundario a un estado hiperadrenérgico y puede existir también hipotensión y choque más común en muerte cerebral y en lesión de médula espinal, esto genera aumento de la presión intracraneal(404) y puede haber hipertensión por descargas sinápticas llamadas reacción de Cushing, se acompaña de elevaciones importantes de la presión intracraneal, y se atribuye a isquemia del tallo encefálico o aumento de la presión de los centros vasomotores del suelo del cuarto ventrículo, está acompañada de bradicardia mediada de manera vagal, hay bradipnea e hipertensión y es un acontecimiento preterminal que acompaña a la hernia transtentorial

Alteraciones metabólicas: existen cambios metabólicos y endocrinológicos después de la lesión primaria, hay hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética, esto incrementa el edema citotóxico, hay diabetes insipida central que produce hipeosmolaridad y hay un estado hipermetabólicoacompañado de aumento de las catecolaminas, cuando el Ph varia el cerebro reacciona con dilatación a la acidosis y contricción a la alcalosis, la causa principal de la acidosis cerebral isquémica es el lactato que se acumula durante la glucolisis anaerobia y esto contribuye más aún a la lesión cerebral, así mismo la presencia de hiperglucemia y relaciona también con la disfunción cerebral generando coma y esta elevación de la glucosa depende del tiempo que dure la reanimación cerebral.(379,398,405).

Alteraciones en la temperatura: a menudo sobreviene fiebre en los pacientes que experimentan lesión cerebral en ausencia de causa infecciosa lo que al aumentar el consumo de =2 hasta en 10 a 15% da por resultado acentuación de la isquemia (406).

Alteraciones en la viscosidad sanguínea[conforme disminuye la viscosidad se incrementa el flujo con finalidades de hemodilución para manejar la isquemia focal y el vasoespasmo cerebral, el valor del hematocrito entre 30 y 33% es que mantiene el nivel óptimo de equilibrio del flujo

sanguíneo, la reducción de la viscosidad aumenta el flujo sanguíneo cerebral y cabe mencionar que la hemodilución durante un acontecimiento isquémico puede salvar el tejido con descarga marginal de ≈ 2 y prevenir la lesión química ulterior (407,398). Puede existir hipocoagulación seguida de hipercoagulabilidad, disminución en la elasticidad, agregación plaquetaria y de leucocitos que se adhieren al endotelio con mayor liberación de radicales libres y fuga capilar. (378, 385,408).

Desde luego que estos cambios determinados por causa neurogénica en estos órganos y sistemas establecen la generación de otros cambios a nivel sistémico que finalmente causan el SDOM, por mecanismo ya descritos en relación a todos los mediadores y respuestas metabólicas hemodinámicas, etc. Lo importante aquí es esclarecer que el caso particular del daño neurológico generado por hipoxia e isquemia puede en un momento dado ser el órgano motor específico para el desarrollo ulterior del SDOM

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL SDOM:

Hasta hace 20 años, aquellos que trataban a pacientes con SDOM frecuentemente eran acusados de hacerlo sin un diagnóstico ya que más bien, el tratamiento estaba basado en corregir las alteraciones fisiológicas y esto implicaba un excesivo daño al paciente que en muchas de las ocasiones fallecía. Crear diagnósticos funcionales, con tratamiento fisiológicos basados en el monitoreo, llevó a excesiva terapéutica con incremento importante de los costos. En algunos pacientes se observó cierta mejoría que no fue documentada y sin embargo, los pacientes seguían desarrollando a pesar de todos los esfuerzos SDOM. Se consideró que podrían estarse generando estados iatrogénicos y que un paciente que entrara a terapia intensiva y que no se encontrara realmente crítico, corría peligro de llegar a estarlo. Con el tiempo los datos en base a los índices terapéuticos y a escalas de evaluación mostraron ciertos beneficios en la evolución de los pacientes con SDOM, basado todo ello en el monitoreo y conocimiento fisiopatológico de las alteraciones, lo que implica prevenir la instalación del Síndrome. Sin embargo, éste intento de prevención, adolece de algunas acciones como: 1.- no conocer las variables principales del padecimiento, 2.- que el apoyo terapéutico puede ser indirecto e insuficiente y 3.- que

sanguíneo, la reducción de la viscosidad aumenta el flujo sanguíneo cerebral y cabe mencionar que la hemodilución durante un acontecimiento isquémico puede salvar el tejido con descarga marginal de ≈ 2 y prevenir la lesión química ulterior (407,398). Puede existir hipocoagulación seguida de hipercoagulabilidad, disminución en la elasticidad, agregación plaquetaria y de leucocitos que se adhieren al endotelio con mayor liberación de radicales libres y fuga capilar. (378, 385,408).

Desde luego que estos cambios determinados por causa neurogénica en estos órganos y sistemas establecen la generación de otros cambios a nivel sistémico que finalmente causan el SDOM, por mecanismo ya descritos en relación a todos los mediadores y respuestas metabólicas hemodinámicas, etc. Lo importante aquí es esclarecer que el caso particular del daño neurológico generado por hipoxia e isquemia puede, en un momento dado ser el órgano motor específico para el desarrollo ulterior del SDOM

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL SDOM:

Hasta hace 20 años, aquellos que trataban a pacientes con SDOM frecuentemente eran acusados de hacerlo sin un diagnóstico ya que más bien, el tratamiento estaba basado en corregir las alteraciones fisiológicas y esto implicaba un excesivo daño al paciente que en muchas de las ocasiones fallecía. Crear diagnósticos funcionales, con tratamiento fisiológicos basados en el monitoreo, llevó a excesiva terapéutica con incremento importante de los costos. En algunos pacientes se observó cierta mejoría que no fue documentada y sin embargo, los pacientes seguían desarrollando a pesar de todos los esfuerzos SDOM. Se consideró que podrían estarse generando estados iatrogénicos y que un paciente que entrara a terapia intensiva y que no se encontrara realmente crítico, corría peligro de llegar a estarlo. Con el tiempo los datos en base a los índices terapéuticos y a escalas de evaluación mostraron ciertos beneficios en la evolución de los pacientes con SDOM, basado todo ello en el monitoreo y conocimiento fisiopatológico de las alteraciones, lo que implica prevenir la instalación del Síndrome. Sin embargo, éste intento de prevención, adolece de algunas acciones como: 1.- no conocer las variables principales del padecimiento, 2.- que el apoyo terapéutico puede ser indirecto e insuficiente y 3.- que

probablemente no hay un entendimiento completo para saber de todo aquello que necesita tratamiento y si la intervención es adecuada.

Como quiera que sea, el síndrome es generado por muchas causas y los problemas de profilaxis y de terapéutica son manejados a nivel molecular. El reconocimiento de que un órgano o sistema puede fallar debido a causas que se están generando en un tejido remoto, ya estaba reconocido desde los años 20s y actualmente se reconoce que la terapéutica implica el tratar de corregir la respuesta inflamatoria sistémica como evento determinante de la falla orgánica. Por lo tanto dicha forma de terapéutica tendrá que ser diferente a las forma clásica de tratamiento directo de las enfermedades cuya etiología es muy precisa.

Es evidente pues que la prevención es la mejor solución posible en el SDOM ya que, una vez establecido el único tratamiento es el soporte de los órganos que fracasan. En la actualidad ésta estrategia como ya analizamos se acompaña de una mortalidad muy elevada. En la prevención del SDOM influye sobre todo la celeridad con que se identifica la agresión y las primeras medidas que se toman, para evitar la cascada secundaria. Un gran número de pacientes que evolucionan mal están relacionados con problemas cuya solución debe y puede mejorarse, como un transporte más rápido (323) evitar retrasos en la acción, por ejemplo: de laparotomías, soporte respiratorio, mejorar la hidratación, manejo del choque, administración adecuada y precisa de antibióticos, etc. La ausencia de fallas orgánicas preexistentes y un buen estado nutricional o de reserva orgánica pueden mejorar el pronóstico y disminuir la aparición del SDOM.

Nutrición: Está comprobado que el inicio de una nutrición temprana sea ésta parenteral o enteral reduce o previene el daño multiorgánico tardío. (315)(316). En nuestra unidad se da preferencia a la nutrición enteral sobre la parenteral, tomando en consideración la reducción de sépsis y posterior a SDOM. Utilizando nutrición que contenga alanil glutamina ya que al parecer favorece el adecuado funcionamiento de los procesos energéticos de la pared del intestino lo que permite preservar su integridad y frenar la traslocación bacteriana a la sangre. En muchas ocasiones el daño hepático infeccioso impide un adecuado manejo nutricional parenteral proteico; sin embargo esto lo superamos utilizando aminoácidos de cadena ramificada. En el paciente dañado hay un incremento de la actividad bioquímica celular por lo que usar dosis suficiente de MVI (multivitamínicos) y oligoelementos es fundamental para evitar más daño.

La incorporación de la alanil glutamina a la nutrición enteral o parenteral podría suponer una fórmula que mantuviera el correcto funcionamiento de los procesos energéticos de la pared intestinal que, entre otras tareas, van destinados a preservar su integridad y frenar la posible traslocación de las bacterias intestinales a la sangre.

En cuanto al aspecto renal cuando se ha identificado a un paciente que empieza a tener falla renal, es importante tomar medidas precoces de depuración como diálisis, hemofiltración, hemodiafiltración etc., para evitar un progresivo avance de la misma. (317) lo que inclusive mejora el intercambio gaseoso pulmonar. (322)

Antibioticoterapia y otros fármacos:

A pesar de los importantes avances médicos, mejor solución al SDOM sigue siendo la prevención del mismo, ya que una vez instalada la falla orgánica el tratamiento será el soporte a todos y cada uno de los órganos que están en falla.

En la prevención del SDOM influye la celeridad con que se identifica la agresión primaria y las inmediatas medidas que se toman para evitar el desarrollo de la cascada secundaria de daño. Un gran número de pacientes que evolucionan mal está relacionado con problemas cuya solución debe y puede mejorarse con, por ejemplo: un transporte rápido; conservación del estado hídrico; fijación de fracturas; laparotomías o cualquier procedimiento de drenaje quirúrgico temprano; soporte respiratorio oportuno; manejo del choque con suficiente líquido,

volumen y/o aminas vasoactivas que conserven el estado hemodinámicos; administración temprana y precisa de antibióticos. Por otro lado, habrá que utilizar medicamentos alternos que reduzcan o modulen la respuesta inflamatoria incontrolable.

La ausencia de falla orgánica preexistente y un adecuado estado nutricional o de reserva orgánica pueden mejorar el pronóstico y disminuir la aparición de SDOM.

En el manejo de pacientes con cuadros sépticos que son el principal desencadenante del SDOM se debe dedicar especial atención a los métodos de diagnóstico y al tratamiento con antibiótico(318). En los Estados unidos las infecciones nosocomiales adquiridas son directamente responsables de aproximadamente 19,000 muertes y contribuyen a 58,000 anualmente(318^a). En nuestro país no tenemos referencias claras, pero tienen una importancia similar. Evitar que éstas se presenten y se reduzca la presencia de SDOM es fundamental. En nuestra unidad muchos pacientes tiene padecimiento malignos, desórdenes autoinmunes esplenectomía, diabétes, falla renal, ventilación artificial, estados inmunodepresores, uso de esteroides, quimioterapéuticos, diversos catéteres invasivos, potentes antibióticos, profilácticos de acidéz gástrica etc., lo que les hace potenciales candidatos a sépsis y SDOM. Por ello en nuestra unidad se fumiga y lava por lo menos una vez al mes el área. Se utiliza el material estéril necesario y el lavado estricto de manos antes y después de estar en contacto con cada paciente utilizando agua y jabón. Hemos visto que el uso de bata, gorro, guantes no supera el estricto lavado de manos. Para lo procedimientos invasivos como venoclisis, preferimos el uso de polivinil pirrolidene yodado (isodine) por sobre el alcohol ya que el primero tiene aparte acción detergente. Los agentes que reducen la microflora de la piel se denominan antisépticos, los que tienen esa acción sobre objetos inanimados se denominan desinfectantes. Así mismo es importante el cambio frecuente de sondas su envío a bacteriología, el aseo de catéteres venosos, arteriales u de otros sitios. Rutinariamente se policultiva al paciente 2 veces por semana con realización de antibiograma lo que permite reorientación antimicrobiana. No se recomienda encarnizar el uso de antibióticos.(cuadro 1, cuadro 2)

CUADRO 1

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO EN BASE A ORGANO AFECTADO

ORGANO	OPCION EMPIRICO	RESISTENCIA
SNC		
A Infecciones		
Viral	Aciclovir	
Streptococos	Penicilina Penicilina vancomicina	
H. influenzae	Ceftriazone Ceftriaxone Cefuroxime	

B Posoperados	Dicloxa/Cloramfenicol	Vancomicina /Ceftriaxona
NEUMONIA COMUNITARIA	Penicilina cristalina	Dicloxacilina
NEUMONITA INTRAHOSPITALARIA	Dicloxacilina	Vancomicina
NEUMONIA ASOCIADA VENTILADOR		Dicloxacilina/amikacina
	Vancomicina Cefotaxime	
SEPSIS ABDOMINAL	Ampicilina /amikacina/metronidazol	
	Cefotaxime/amikacina/metronidazol	
INFECCION DE CATETER	Dicloxacilina	Vancomicina
IVU	Amikacina	Cefotaxime
PIEL Y TEJIDO BLANDO	Dicloxacilina	vancomicina
TRAUMA DE CRANEO	Dicloxacilina/clormafenicol	Vancomicina /Metronidazol

FUENTE. Archivo UTIP

CUADRO 2

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO POR GERMEN AISLADO Y ALTERANTIVA

MICROORGANISMO	FARMACO DE ELECCION	ALTERANTIVA
I Cocos aerobios Gram +		
a. Staph aureus	Dicloxacilina	Vancomicina
b. Staph aureus resistente	Vancomicina	Ciprofloxacina
c. Staph epidermidis	Vancomicina	Rifampicina
d. Stap epermidis	Penicilina	Vancomicina
II Bacilos aerobios gram (-)		
a. E Coli	Amikacina ceftriaxona	
	Klebsiella	
	Proteus	
b. H. Influenzae	Ceftriaxona	cefuroxime
c.- Pseudomans Aeruginosa	ceftazidima	Impenem
III Gérmenes anaerobios:		
a.- Bacteroides Sp	Penicilina G	Metronidazol
b.- KL Bacteroides fragilis	Metronidazol/clindamicina	o Impenem
c.- Clostridium difcille	Metronidazol	vancomicina

d.- Clostridium tetani Kpenicilina G vancomicina- gentamicina

e.- Estreptococo faecalis Ampicilina- gentamicina vancomicina- gentamicina

IV.- HONGOS

a. Cándida

Fluconazol

Anfotericina B

FUENTE: Modificado De the Medical letter 1994; 36:53-60.

La selección antimicrobiana esta basada en el abordaje sindromático, así como las características que orienten a cierto patógeno dependiendo de la presentación clínica. Aunque no existe un régimen optimo para tratamiento en pacientes septicémicos, para la mayoría de las infecciones se sugiere monoterapia, sin embargo es importante individualizar a cada paciente y la exiperiencia particular de cada UTIP. En caso de infecciones por pseudomona aeruginosa, tratamiento empírico de neutropenia febril o infecciones abdominal se prefiere utilizar doble esquema de antibióticos.(318^a). En caso de piel y tejidos blandos que más frecuentemente se observan en pacientes inmunocomprometidos. Las características son vesículas, o lesiones bulosas en la piel ocasionadas por estreptococo del grupo A beta hemolítico, clostridium perfringens, en caso de heridas y quemaduras se encuentran involucrados los bacilos aerobios, anaerobios o enterococos (319^a) (320^a). Las neumonías nosocomiales pueden ser causadas por streptococcus pneumoniae, haemophilus influenza o moraxella catarrhalis, en pacientes críticos con neumonía de la comunidad se ha encontrado frecuentemente el neumococo (321^a). Dentro de las neumonías nosocomiales los gérmenes más frecuentes son pseudomonas aeruginosa, y en pacientes inmunodeprimidos, pneumocystis carinii, nocardia, legionella y hongos así como citomegalovirus (322^a). En las infecciones intraabdominales se describen los anaerobios, bacilos gramnegativos y enterococos, los agentes más frecuentemente usados son ampicilina-sulbactam o imipenem cilastatina como monoterapia o combinada con metronidazol o aminoglucosidos e incluso quinolonas(323^a)(324^a). De los agentes que más comúnmente causan infecciones a nivel de catéteres centrales se encuentran el corynebacterium, bacilos sp y enterobacterias y normalmente los pacientes ya estan recibiendo antibioticoterapia a la que estos agentes pueden ser resistentes, por lo que el tratamiento debe ser iniciado con vancomicina y un aminoglucosido, así como remover el catéter venoso central(325^a). En los pacientes inmunocomprometidos se ha encontrado como gérmenes frecuentes al estafilococo aureus, estreptococo pnemoniae y corynebacterium así como enterococo faecalis y faecium en donde el uso de quinolonas es adecuado(326^a).

El tratamiento de la infección puede mejorar sensiblemente si a los antibióticos correctos se añaden anticuerpos contra la endotoxina de las bacterias grammnegativas, ya sean antisueros humanos o anticuerpos monoclonales IGM (Ha-1A) contra endotoxinas, que reducen la mortalidad en pacientes con bacteriemia por grammnegativos y con shock séptico,(319)(320) combinar estos con el uso de preparados de inmunoglobulina, que potencian su acción, sobre todo cuando esta presente una infección viral.(325). Nosotros utilizamos gammaglobulina a dosis de 0.3 a0.5 gr/kgdía durante 6 días obteniendo buenos resultados en pacientes sépticos ya que los niveles de inmunoglobulinas aumentan o se normalizan en los pacientes que se encuentran depletados de las mismas. Una estrategia promisorias para atenuar los efectos de las citocinas es el bloqueo de la actividad farmacológica de las acciones del FNT y la IL-1, mediante la administración profiláctica de anticuerpos monoclonales contra el FNT,(321) y contra lipolisacáridos en las infecciones por grammnegativos,(326) o bien el uso del antagonista del receptor de la IL-1. Ya bien hemos explicado que los niveles de FNT se encuentran elevados en los pacientes con infecciones por grammnegativos y con SDOM y también en los que presentan infecciones por Gramm-positivos e inclusive en los pacientes con SDOM y sin evidencia de infección. Se han descrito dos distintas variantes de receptores de FNT en la superficie celular

identificados como FNTRI y FNTRII o como p60 y p80; estos receptores se ligan con el FNT alfa circulante y el prevenir esta unión con estos receptores celulares tiene cierto efecto atenuante en la generación del SDOM y en la producción de FNT alfa (334). Aunque aun no se ha definido la dosis y el tiempo de administración idóneo de los anticuerpos monoclonales, se sabe que estos son bastante eficaces en el tratamiento del SDOM con cierta ventaja de los anticuerpos humanos desde el punto de vista inmunogénico por sobre los anticuerpos murinos monoclonales, existiendo otros como los anticuerpos monoclonales de fragmentos FAB contra FNT de tipo murino,(327) anticuerpos humanizados monoclonales,(328) y receptores solubles de FNT.(329)(330) La otra anticitocina que es el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra),(331) ya mencionada y que también tiene efectos de bloqueo de la acción farmacología de la IL-1, es una proteína sintetizada por una variedad de células inflamatorias y que tiene propiedades antagonistas a niveles altos con afinidad para receptores IL-1 alfa e IL-1B con eficaz acción sobre la prevención del shock y sobre los índices de mortalidad en el SDOM.(334) En su mayoría todas estas alternativas terapéuticas están en espera de investigaciones clínicas futuras para comprobar su efectividad.(332) Por otro lado tenemos el uso de fibronectina como una proteína importante para mantener la integridad capilar y los mecanismos de defensa del huésped,(324). Este material es fuertemente opsonico y por ello incrementa la acción fagocitaria de las células del sistema reticuloendotelial hasta 50 veces su valor inicial, en teoría la caída brusca de la fibronectina en los procesos sépticos y en el SDOM puede ser corregida mediante la administración a los pacientes de crioprecipitados de plasma y aunque los resultados son alentadores todavía no se permite obtener conclusiones generalizadas.(338).

Otros medicamentos utilizados son los inhibidores de la ciclooxigenasa basado en que los metabolitos del ácido araquidónico se han relacionado con las anomalías de la mecánica pulmonar, hipertensión pulmonar asociada a hipoxemia y colapso cardiovascular así como SDOM. Los tromboxanos A2 y otros productos que se generan en grandes cantidades durante la sepsis se piensa que son los responsables para incrementar la resistencia de flujo, disminuir la distensibilidad pulmonar e incrementar el trabajo respiratorio. Las prostaglandinas dilatadoras PG2 se liberan en la circulación y se encuentran implicados en la producción de vasodilatación isquémica, choque y daño isquémico progresivo a pulmón y otros órganos. Dentro de los medicamentos utilizados como inhibidores de metabolitos del ácido araquidónico son los corticoesteroides sin embargo se han realizado múltiples estudios en donde no se encuentran diferencias significativas entre pacientes con sepsis y síndrome de distrés respiratorio entre los que se administró esteroides y los que recibieron placebo; su uso continúa siendo controversia. Nosotros utilizamos en shock séptico una dosis inicial de metilprednisolona a 30mg/kgdosis y posteriormente 2 dosis más de 10mg/kgd. El ibuprofeno inhibe respuestas de leucocitos como agregación leucocitaria, locomoción, liberación de enzimas, liberación de radicales libres de oxígeno así como bloquea receptores por estímulo inflamatorio.(190^a).

Por lo que se refiere al desarrollo de la coagulación intravascular diseminada es conveniente el uso de concentrados de antitrombina III paralelo al uso de heparina en las fase de hipocoagulabilidad descompensada por consumo, además del manejo de plaquetas y factores de coagulación si es posible.(333) o bien plasma fresco congelado que es rico en estos factores antitrombóticos así como proteína C y proteína S cuya disminución se ha documentado en la púrpura fulminans y que estas al unirse con heparina pueden provocar más sangrado.(370)(371)(372)(373)(374)(375)

Esta coagulación intravascular diseminada, casi siempre va asociada a trombosis microvascular debido a que la estasis promueve dicha trombosis por lo tanto la terapia más efectiva es el reemplazo volumétrico y el incremento de un buen flujo sanguíneo así como una buena entrega de oxígeno con el uso de inotrópicos.

En cuanto a los antagonistas del factor activador de plaquetas conociendo que él PAF representa un grupo de fosfolípidos endógenos que son liberados por múltiples células en respuesta a varios estímulos, él PAF afecta la actividad de los neutrófilos para producir radicales libres, así como adherencia, agregación, liberación de elastasa y liberación de interleucina I por

monocitos, también estimula la liberación de ácido araquidónico aumentando la producción de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Se cree que el factor activador de plaquetas juega un rol importante en el deterioro hemodinámico y desarrollo de SDOM. En particular la hipotensión sistémica, el incremento de la permeabilidad microvascular, el edema pulmonar y la hipertensión así como la depresión miocárdica, el flujo renal reducido, la ulceración gástrica es debida a la intensa liberación de PAF por lo que se ha considerado a los antagonistas como parte del tratamiento. Estos antagonistas son compuestos sintéticos estructuralmente análogos al PAF o compuestos con actividad antagonista, se han encontrado en múltiples estudios disminución de la hipotensión, fuga capilar, y daño a diferentes órganos, sin embargo todavía se encuentra en estudio.(190^a).

Se ha probado el efecto de la Pentoxifilina para disminuir los niveles de IL-6 e IL-8 y FNT en la circulación en los pacientes con SDOM, encontrando efectividad con disminución en el FNT, pero no en las dos primeras y sin efecto en los parámetros hemodinámicos.(337) disminuye la mortalidad y mejora las funciones renal y pulmonar cuando la sepsis es causada por microorganismos gramnegativos asociada con incrementos marcados de FNT.(351)(352) . En nuestra unidad iniciamos con una dosis de 100mcgkg/hora infusión continua hasta 800mcgkg/hora en sepsis abdominal y SDOM. Se debe tener precaución en evitar hipotensión arterial por vasodilatación, reduciendo la dosis o agregando dopamina o epinefrina para mantener TAM. La pentoxifilina es una droga utilizada ampliamente por su actividad hemorreológica y en la sepsis se ha utilizado porque en forma selectiva suprime la expresión genética en los macrófagos para producir endotoxinas incluyendo a los genes responsables del factor de necrosis tumoral. Esto se lleva a cabo porque inhibe fosfodiesterasas e incrementa el adenosina monofosfato cíclico. Se han hecho estudios en donde se observó la capacidad de la pentoxifilina para prevenir inducción de endotoxinas en daño pulmonar agudo así también disminución de la permeabilidad vascular a proteínas reduciendo en forma significativa el secuestro de neutrófilos seguido de la exposición pulmonar a endotoxinas.(190^a) Se requieren más estudios para probar la efectividad real de este medicamento.

Los antioxidantes se encuentran contemplados como parte del tratamiento en patologías que posteriormente desencadenaran SDOM, existen numerosas fuentes de especies de oxígeno tóxicas por ejemplo durante la activación de neutrófilos, macrófagos, el metabolismo de eicosanoides, la oxidación de la xantina deshidrogenasa durante la isquemia-reperfusión así como la liberación de electrones microsomales en el transporte de cadenas. Como ya mencionamos anteriormente la toxicidad por radicales libres es compleja e incluye múltiples eventos que caracterizan a la sepsis y contribuye significativamente a daño capilar, hipoxia tisular, desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva así como falla orgánica múltiple. Dentro de los antioxidantes más comúnmente utilizados se encuentran alfa-tocoferol (vitamina E) que consiste en terminación alafática situada en las capas de lípidos que estabiliza los radicales libres, estudios en animales han observado prevención de peroxidación lipídica, preservación de niveles hepáticos de ATP, y aumentan la supervivencia. Los autores hipotetizan que la vitamina E, previene los cambios de oxígeno periféricos preservando la deformabilidad normal de los eritrocitos.(350^a). Otras sustancias que se encuentran en estudio son los nitrones y la coenzima Q10, así como la N-acetylcisteína. Los antioxidantes que utilizamos son vitamina A, C, D y E.

Volumen y fármacos vasoactivos: La administración de volumen es el primer paso en el tratamiento de aquellos pacientes con sepsis y SDOM y repercusión hemodinámica caracterizada por descenso de la tensión arterial. Cuando se presenta un estado de descenso en la presión arterial, en el paciente normal, la administración de líquidos produce un incremento tanto del volumen diastólico final como del índice de trabajo sistólico ventricular. Mientras que en el shock séptico, con los ventrículos ya dilatados, la reposición del volumen incrementa poco, tanto el volumen diastólico final como el índice de trabajo sistólico, sin embargo, los pacientes

con sepsis e hipotensión requieren inmediatamente de la administración de un volumen de líquidos generoso hasta situar la presión capilar pulmonar (PCP) entre 15 y 18 mmHg., la cual se supone que refleja la precarga ventricular izquierda y por lo tanto el gasto cardiaco, aunque esta relación debe individualizarse en cada paciente.(340) Los pacientes requieren de 6 a 10 litros de preferencia coloides, o cristaloides durante la resucitación inicial, mejorando en índice cardiaco de un 25 a un 40%, y son los fluidos los que pueden alcanzar una estabilidad hemodinámica (337^a) (340^a) Se puede utilizar albúmina al 5% con osmolaridad similar a la del plasma hasta albúmina al 8, 12.5 y 25%; esta última no es recomendable para resucitación de choque hipovolémico, otro expansor plasmático el hidroxietil-almidón, encontrando algunas diferencias con respecto a la albúmina ya que ocasiona menor toxicidad renal y menor frecuencia de reacciones anafilácticas, teniendo un efecto expansor hasta de 4 hrs. En un estudio realizado por Robles y cols encontraron mejoría en 15 pacientes en las variables hemodinámicas con buenos resultados (342^a) Si una vez alcanzado este nivel de PCP, la tensión arterial media no se ha situado en la percentila 50 para la edad, se iniciará la administración de aminas vasoactivas como dopamina (dosis alfa mayores de 10mcgkgmin) o norepinefrina (dosis alfa mayores de 0.05mcgkgmin) o bien adrenalina (dosis alfa mayores de 0.3mcgkgmin). En realidad en nuestra unidad la toma de presión capilar pulmonar no es rutinaria por las dificultades que representa la colocación del catéter de flotación, sin embargo, la decisión para el inicio del uso de aminas vasoactivas, se basa en la determinación del volumen de precarga inferido a través de la presión venosa central y su relación con la postcarga inferida a través de la tensión arterial media y la determinación del gasto cardiaco. El monitoreo hemodinámico se ha realizado con bioimpedanciometro el cual reporta todas y cada una de las variables hemodinámicas en forma continua; a través de definición del GC por ECO dopler color y si no se encuentran disponibles ambos equipos se utilizan las siguientes fórmulas teóricas, las cuales van mostrando tener correlación tanto con el bioimpedanciometro o el ECO Dopler color.

$$GC = \text{Vol. Sist.} \times FC / 1000$$

donde:

GC= gasto cardiaco

Vol.Sist.= Volumen sistólico

FC= frecuencia cardiaca

y obteniendo el volumen sistólico a través de la fórmula:

$$VS = 100 (0.6 \times \text{edad en años}) (0.6 \times \text{TA diastolica}) + (0.5 \times \text{TA sistólica} - \text{TA diastólica})$$

Cuando los autores consideran necesario el uso de aminas, la dosis se particulariza en base a cada paciente, sus variables hemodinámicas y los ajustes necesarios a la misma se realizan de manera rápida. La dosis de dopamina se calcula en base al efecto requerido alfa, beta y delta. En hipotensión iniciamos con dopamina dosis 10mcgkgmin con ascensos hasta de 20 a 30mcgkgmin. Hemos observado que cuando se requieren dosis mayores a 20mcgkgmin la mejor opción es adrenalina, ésta última la iniciamos a dosis de 0.3mcgkgmin ya que a dosis inferiores puede ser inotrópica o vasodilatadora.

Cuando el factor determinante de la inestabilidad hemodinámica es la depresión miocárdica, iniciamos con dobutamina a dosis respuesta que oscilan desde 4 hasta un promedio de 20mcgkgmin dependiendo de la edad del paciente y del monitoreo hemodinámico como PVC, gasto cardiaco, diferencias arteriovenosas, disponibilidad de oxígeno; en la unidad hemos llegado a utilizar hasta 40mcgkgmin, siempre y cuando exista una adecuada precarga y se mantengan niveles permisibles de lactato. Si, a pesar de esto se mantiene hipotenso, se inicia

naloxona en bolos de 200 a 400 Mcgs x dosis o a infusión continua hasta 400 Mcgs. Kg x hora- (339) y por último si no responde se agrega adrenalina o norepinefrina a dosis de 0.2 hasta 0.6 Mcgs.x Kg. x Min. la primera y de .05 hasta .2 Mcgs.x kg.x min. o a dosis respuesta la segunda.

La naloxona interviene en la respuesta neuroendócrina cuando el lipolisácarido de la bacteria estimula la liberación de la adenohipofisis de ACTH y de Beta-endorfina la cual causa vasodilatación e hipotensión tanto de manera directa, como mediante la inhibición de la liberación y acción periférica de las catecolaminas. La naloxona es un inhibidor competitivo e inhibe la acción de la Beta-endorfina a nivel de los receptores de opioides endógenos en el sistema nervioso central. Se ha encontrado que los niveles de endorfinas contribuyen a la depresión miocárdica y a la hipotensión en animales sépticos. La naloxona tiene efectos a ni el de receptores de opioides así como efectos centrales disminuyendo descarga parasimpática o incrementando el tono simpático, produciendo mejoría a nivel de contractilidad miocárdica, aumenta las acciones de las catecolaminas incrementado la actividad presora de la epinefrina así también se ha asociado a modelos de ratas con sepsis, mostrándose que si se administra durante las primeras horas de la sepsis tiende a mejorar las variables hemodinámicas y algunos estudios en humanos reportan buenos resultados en cuando a control de la presión arterial con incremento a corto tiempo de sobrevivencia sin embargo los estudios que se han diseñado se encuentran con algunas variables como la dosis ideal, la corta duración de la droga y la falta de conocimientos en cuanto a la farmacología de la naloxona y el metabolismo en la fisiología de la sepsis, así como los efectos adversos que se reportan desde 0.1mgkg que son edema pulmonar, hipertensión y crisis convulsivas. (350^a) En la unidad la hemos utilizado con buenos resultados por paciente a dosis inicial de 100mcgkgdo hasta 600 mcgkgdo, si funciona se inicia una infusion desde 100mcgkg/hr hasta 1mgkg/hr.

Se refiere que la mortalidad parece no modificarse a pesar de la involución temprana de la hipotension arterial y modificación de algunos parámetros clínicos de choque, aun asociada a esteroides. (339)(353)(354)(355)(356) en nuestro servicio mantenemos la infusión continua de naloxona y esto nos permite sostener la TA mientras se toman otras medidas para revertir el estado de choque y mejorar el flujo y la oxigenación tisular (339)

Siempre el uso de aminas vasoactivas debe relacionarse a efectos clínicos bien definidos de acuerdo a las diferentes dosis y reconocer sus acciones inotrópicas positivas en los diversos estados patológicos como el shock séptico, así como sus acciones en otros sistemas además del cardiorrespiratorio todo lo cual debe monitorearse continuamente. En teoría en el estado de shock a dosis bajas de dopamina (<4 Mcgs. x min.) hay efectos significativos en las resistencias vasculares sistémicas y esto resulta en ocasiones en un descenso del gasto cardíaco en algunos pacientes, generando una hipotensión sostenida a pesar del uso de dopamina y dobutamina juntos posteriormente al usar norepinefrina en todos los pacientes se incrementa la tensión arterial y el índice de trabajo ventricular izquierdo y el gasto urinario aumentan. (341) Paradójicamente el gasto cardíaco y por consecuencia la DO₂ disminuyen hasta en un 30%, así que en ocasiones el precio por incrementar la TA es reducir la DO₂ a los tejidos, en lo que se refiere a dopamina conforme esta es metabolizada a norepinefrina se produce el mismo efecto. (342)

Algunos estudios se han enfocado al uso de epinefrina y aunque la TA se incrementa con ésta en el Shock, la DO₂ y el gasto cardíaco también son variables pero con un franco incremento en los niveles de lactato.(343)(344) Por ultimo la fenilefrina puede representar una buena alternativa ya que esta mejora todos los objetivos clínicos como son incremento de la DO₂, VO₂ y flujo urinario así como disminución de los niveles de lactato y puede ser que se alcancen efectos clínicos satisfactorios con su uso, aunque en ocasiones se debe agregar dopamina, especialmente en los estados de bajo flujo.(345) Quizá también se requiera de inotrópicos no aminérgicos como la amrinona la cual en nuestro servicio la manejamos a dosis de 75 Mcgs. x Kg. x dosis, suministrándola en aproximadamente 3 minutos, continuado con dosis de infusión de 5-10 Mcgs. x Kg. x Min. valorando la TA media y niveles de plaquetas, suspendiéndola si estas últimas disminuyen por abajo de 10 000 por mm³, o bien la milrinona que ha venido ha desplazar a la amrinona con la que se tienen menos efectos adversos utilizandose a dosis de

0.375mcgkgmin hasta .700 en forma general ésta se utiliza en pacientes con shock cardiogénico e insuficiencia cardiaca congestiva en un paciente con SDOM, ya que tiene propiedades vasodilatadoras y en un momento dado puede causar hipotensión sistémica por apertura de vasos capilares pulmonares y también periféricos, lo que por otro lado disminuye la hipertensión arterial pulmonar cuando ésta está presente.(346)(347)(348)(349)(350)

Optimización en la oxigenación tisular: aumento de la disponibilidad de oxígeno y reducción de las demandas. La disponibilidad o suministro de oxígeno a los tejidos depende tanto del índice cardíaco (IC) como del contenido arterial de oxígeno (CaO₂). Por lo tanto, para optimizar la oxigenación tisular no basta con restablecer o mantener el incremento del IC ni con tener una adecuada presión arterial media, sino que el CaO₂ debe ser también optimizado. Para lograrlo, es fundamental el mantener siempre la SaO₂ por arriba del 90%, lo cual implica que la PaO₂ ha de ser mayor o igual a 55 o 60 mmHg en todo momento. Deben evitarse alteraciones ácido básicas, hipotermia, transfusión de sangre no fresca con disminución de 2-3 difosfoglicerato, ya que todas estas circunstancias producen desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, es decir, aumentan la avidéz de ésta por el oxígeno.(357) Esto condiciona que la Hb se sature más fácilmente con menor PaO₂, lo cual sin embargo no es útil para el organismo, ya que la Hb en estas condiciones no cede fácilmente sus moléculas de oxígeno a los tejidos y por tanto, la hipoxia tisular persiste. Durante el choque séptico pediátrico se debe tener como meta terapéutica una adecuada perfusión tisular como ya se mencionó, manteniendo un DO₂ ideal hasta lograr un VO₂ no menor de 200ml/min/m², es posible utilizar transfusiones sanguíneas siempre y cuando se mantenga un hematocrito adecuado que puede oscilar entre 30 y 34, teniendo conocimiento que no se incrementará el VO₂ después de lograr cierto hematocrito, no mayor de 32 y que las transfusiones pueden impedir la utilización de oxígeno así como efectos deletéreos en la curva de la oxihemoglobina, la sangre de banco contiene bajos niveles de 2-3 difosfoglicerato (357^a). En otros estudios se ha encontrado beneficios como lograr incremento de el VO₂ en pacientes que presenta hematocrito muy bajo y en ocasiones se asocian a acidosis lácticas (357b)

La DO₂ también puede ser mejorada si el CaO₂ se incrementa a expensas de aumentar el hematocrito dentro de ciertos límites

(358) ya que si la viscosidad es exagerada la circulación y el flujo sanguíneo se pueden tornar más lentos y favorecer la vasoconstricción y oclusión de los capilares, lo que disminuiría la DO₂ en vez de incrementarla.(359)(360)

Una parte importante en la optimización del oxígeno tisular es reducir la demanda metabólica tisular, ya que el no hacerlo impone al sistema cardiovascular un trabajo aún mayor. Por tanto la fiebre, el trabajo excesivo de músculos respiratorios, la acidosis y la hipoxia misma, pueden contribuir a incrementar la demanda de oxígeno y por lo tanto deben corregirse todos estos eventos y colocar al paciente cuanto antes en un ventilador mecánico. En el choque el VO₂ es dependiente de la DO₂ (361)(362) y la única manera que se tiene para incrementar la utilización de oxígeno tisular es la de aumentar el IC y la DO₂ a niveles suprafisiológicos suficientes para que el organismo en SDOM logre satisfacer las demandas elevadas de oxígeno (363)(364) si el IC y la DO₂ son suficientes para que el oxígeno llegue finalmente a los tejidos las concentraciones de lactato disminuirán y el VO₂ se incrementará conforme la DO₂ también se eleve.(365)(366) Si la terapéutica tiene éxito, el VO₂ aumentará también hasta valores suprafisiológicos y se mantendrá así durante el tiempo suficiente para que los tejidos logren pagar la deuda de oxígeno. Una vez logrado esto, las cifras de lactato se corregirán y el VO₂ tenderá de nuevo a disminuir a pesar de que exista aún DO₂ aumentada, es decir que el VO₂ recupera su independencia de la DO₂.(367)(368)(369)

Se deben mantener niveles adecuados de hemoglobina para mejorar el transporte de oxígeno por lo menos arriba de 10grx Dl. y la presión de perfusión se debe lograr manteniendo los niveles

de PVC y TAM dentro de lo normal para la edad de los pacientes con una buena diéresis y corrección de la acidosis metabólica.(370)

Si bien existe controversia sobre lo adecuado de las bases fisiopatológicas de este enfoque de manejo hay datos convincentes que han demostrado su eficacia en el terreno clínico.

En términos de reducción de morbi-mortalidad de los pacientes con SDOM (346)

Puesto que el IC y la DO₂ pueden ser incrementados administrando cargas de líquidos y de aminos y transfundiendo eritrocitos se lograra una meseta en la que el VO₂ ya no se incremente en respuesta al aumento del DO₂. Sin embargo, esto no siempre es conveniente ni siempre posible ya que por ejemplo las aminos pueden incrementar el metabolismo celular de manera que al mejorarse el flujo sanguíneo también aumenta la demanda y el consumo de oxígeno de órganos como el corazón y riñones, por tanto tal vez no se logre la meseta en la relación VO/DO₂.(346)

Una rápida involución de la acidosis láctica refleja corrección de la deuda de oxígeno a pesar de que el VO₂ aun no haya alcanzado la independencia de la DO₂.(376)(377)

Es evidente que estos pacientes tendrán diferentes fallas orgánicas con repercusiones sistémicas presentando cuando es a nivel pulmonar: síndrome de daño pulmonar agudo o pulmón de choque en riñones presentará necrosis tubular aguda, en estomago, úlceras de estrés, en intestino, entrecolitis o infartos en sistema nervioso central, encefalopatía hipóxico-isquémica, en sistema de coagulación, coagulación intravascular diseminada, en hígado, hepatitis reactiva, páncreas, pancreatitis. Por lo tanto se deberá monitorear los órganos muy de cerca para evitar manejo tardío. Debemos agregar el compromiso nutricional que el paciente pueda tener lo que determina la reserva orgánica, factor determinante en el pronóstico.(346)

En forma general con el uso de nuevas terapias para el tratamiento de la sepsis y el SDOM es importante considerar al paciente desde un punto de vista clínico y tomar en cuenta el impacto que el tratamiento va a provocar en la enfermedad y en forma prospectiva saber evaluar en que pacientes serán mas efectivos los tratamientos, tomar en cuenta los grados de mortalidad y morbilidad que se tienen con o sin terapia actual y esta siempre deberá obedecer a ciertos criterios clínicos que justifiquen dicha acción y no permitir que los criterios sean demasiado rígidos.(335)

PRONOSTICO:

Como ya se mencionaba en temas anteriores la falla orgánica múltiple puede deberse a una etapa final de una respuesta inflamatoria sistémica no controlada. Frecuentemente asociada a infección y trauma también se ha visto como complicación de aspiración, daño por inhalación, pancreatitis.(310^a) Los efectos de cirugía, estrés quirúrgico, anestesia y la estancia en la terapia intensiva pueden afectar los componentes del SRIS. Zimmerman y cols encontraron una mortalidad de 20% para pacientes con dos órganos fallando, y la combinación de falla hematológica con cardiovascular del 76%(311^a) Dependiendo de los factores que incrementen el riesgo de padecer un proceso séptico independientemente de la patología de base como quemaduras, heridas, úlceras de decúbito, líneas arteriales, sondas urinarias, tubos de traqueostomía, sondas de pleurostomía etc., además de que ciertas patologías alteran las defensas del huésped como la edad, falla renal previa, desnutrición, terapia con esteroides que afectan la respuesta mediada por células y humoral.(312^a). Se reporta de un 29.2% a 19.2% en pacientes con enfermedad crónica preexistente la presencia de SDOM, y la estancia en días para desarrollar SDOM 7.1 a 8.3, así como la mortalidad que vario de 47.7% a 48.8% en pacientes que estuvieron en la UCI (310^a). En general se habla de una mortalidad que va desde el 40% hasta el 100% dependiendo de algunos factores ya mencionados propios del huésped y que se manifiestan en algunas ocasiones

de PVC y TAM dentro de lo normal para la edad de los pacientes con una buena diéresis y corrección de la acidosis metabólica.(370)

Si bien existe controversia sobre lo adecuado de las bases fisiopatológicas de este enfoque de manejo hay datos convincentes que han demostrado su eficacia en el terreno clínico.

En términos de reducción de morbi-mortalidad de los pacientes con SDOM (346)

Puesto que el IC y la DO₂ pueden ser incrementados administrando cargas de líquidos y de aminos y transfundiendo eritrocitos se lograra una meseta en la que el VO₂ ya no se incremente en respuesta al aumento del DO₂. Sin embargo, esto no siempre es conveniente ni siempre posible ya que por ejemplo las aminos pueden incrementar el metabolismo celular de manera que al mejorarse el flujo sanguíneo también aumenta la demanda y el consumo de oxígeno de órganos como el corazón y riñones, por tanto tal vez no se logre la meseta en la relación VO/DO₂.(346)

Una rápida involución de la acidosis láctica refleja corrección de la deuda de oxígeno a pesar de que el VO₂ aun no haya alcanzado la independencia de la DO₂.(376)(377)

Es evidente que estos pacientes tendrán diferentes fallas orgánicas con repercusiones sistémicas presentando cuando es a nivel pulmonar: síndrome de daño pulmonar agudo o pulmón de choque en riñones presentará necrosis tubular aguda, en estomago, úlceras de estrés, en intestino, entrecolitis o infartos en sistema nervioso central, encefalopatía hipóxico-isquémica, en sistema de coagulación, coagulación intravascular diseminada, en hígado, hepatitis reactiva, páncreas, pancreatitis. Por lo tanto se deberá monitorear los órganos muy de cerca para evitar manejo tardío. Debemos agregar el compromiso nutricional que el paciente pueda tener lo que determina la reserva orgánica, factor determinante en el pronóstico.(346)

En forma general con el uso de nuevas terapias para el tratamiento de la sepsis y el SDOM es importante considerar al paciente desde un punto de vista clínico y tomar en cuenta el impacto que el tratamiento va a provocar en la enfermedad y en forma prospectiva saber evaluar en que pacientes serán mas efectivos los tratamientos, tomar en cuenta los grados de mortalidad y morbilidad que se tienen con o sin terapia actual y esta siempre deberá obedecer a ciertos criterios clínicos que justifiquen dicha acción y no permitir que los criterios sean demasiado rígidos.(335)

PRONOSTICO:

Como ya se mencionaba en temas anteriores la falla orgánica múltiple puede deberse a una etapa final de una respuesta inflamatoria sistémica no controlada. Frecuentemente asociada a infección y trauma también se ha visto como complicación de aspiración, daño por inhalación, pancreatitis.(310^a) Los efectos de cirugía, estrés quirúrgico, anestesia y la estancia en la terapia intensiva pueden afectar los componentes del SRIS. Zimmerman y cols encontraron una mortalidad de 20% para pacientes con dos órganos fallando, y la combinación de falla hematológica con cardiovascular del 76%(311^a) Dependiendo de los factores que incrementen el riesgo de padecer un proceso séptico independientemente de la patología de base como quemaduras, heridas, úlceras de decúbito, líneas arteriales, sondas urinarias, tubos de traqueostomía, sondas de pleurostomía etc., además de que ciertas patologías alteran las defensas del huésped como la edad, falla renal previa, desnutrición, terapia con esteroides que afectan la respuesta mediada por células y humoral.(312^a) Se reporta de un 29.2% a 19.2% en pacientes con enfermedad crónica preexistente la presencia de SDOM, y la estancia en días para desarrollar SDOM 7.1 a 8.3, así como la mortalidad que vario de 47.7% a 48.8% en pacientes que estuvieron en la UCI (310^a). En general se habla de una mortalidad que va desde el 40% hasta el 100% dependiendo de algunos factores ya mencionados propios del huésped y que se manifiestan en algunas ocasiones

como la regularización de los niveles de lactato a niveles normales dentro de las primeras 24 a 48 hrs teniendo una sobrevivencia hasta del 75% y por el contrario solo 14% sobreviven si pasa este periodo de tiempo; tambien si una respuesta inflamatoria sistémica se instala entre el primero y segundo día incrementa la incidencia para la aparición de SDOM y muerte en pacientes postoperados. En el caso de traumatismo craneoencefálico que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad debido a un daño permanente en la función cerebral y que inicia una liberación sistémica de mediadores inflamatorios y que se encuentra involucrada en el desarrollo de SDOM observándose aproximadamente un 18.6% de los pacientes con trauma de cráneo desarrollan SDOM. En caso de trauma abdominal han presentado hasta 75% de los casos desarrollaron SDOM.(313^a). Y los pacientes postoperados de corazón que tienen un tratamiento prolongado en la terapia intensiva tienen mas probabilidad de presentar SDOM y tener una calidad de vida mas pobre un año después de su egreso de la UCI.(314^a)

ASPECTOS BIOETICOS EN EL NIÑO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.

Aunque a lo largo de este libro hemos descrito separadamente cada una de las alteraciones fisiopatológicas y causas etiológicas y genéticas en las diversas fallas orgánicas esto es exclusivamente con la finalidad de sistematizar y explicar todas estas alteraciones para una mayor comprensión de una serie de conceptos que en un momento dado se antojan bastante complicados, sin embargo es indispensable entender que en el ejercicio de la medicina y especialmente dentro de la terapia intensiva, todas nuestras acciones diagnósticas y terapéuticas deben siempre estar apegadas a los principios bioéticos básicos universales que en forma general sabemos que se refieren a: respeto a la autonomía, aplicación de la beneficencia, la no maleficencia y justicia; y todas nuestras decisiones deben siempre estar apegadas a estos principios, todos estos se ejercerán con un valor ético con orientación personalista cuyo fundamento es la búsqueda del bien y el rechazo del mal y es un valor al cual todo hombre está

como la regularización de los niveles de lactato a niveles normales dentro de las primeras 24 a 48 hrs teniendo una sobrevivencia hasta del 75% y por el contrario solo 14% sobreviven si pasa este periodo de tiempo; tambien si una respuesta inflamatoria sistémica se instala entre el primero y segundo día incrementa la incidencia para la aparición de SDOM y muerte en pacientes postoperados. En el caso de traumatismo craneoencefálico que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad debido a un daño permanente en la función cerebral y que inicia una liberación sistémica de mediadores inflamatorios y que se encuentra involucrada en el desarrollo de SDOM observándose aproximadamente un 18.6% de los pacientes con trauma de cráneo desarrollan SDOM. En caso de trauma abdominal han presentado hasta 75% de los casos desarrollaron SDOM.(313^a). Y los pacientes postoperados de corazón que tienen un tratamiento prolongado en la terapia intensiva tienen mas probabilidad de presentar SDOM y tener una calidad de vida mas pobre un año después de su egreso de la UCI.(314^a)

ASPECTOS BIOETICOS EN EL NIÑO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.

Aunque a lo largo de este libro hemos descrito separadamente cada una de las alteraciones fisiopatológicas y causas etiológicas y genéticas en las diversas fallas orgánicas esto es exclusivamente con la finalidad de sistematizar y explicar todas estas alteraciones para una mayor comprensión de una serie de conceptos que en un momento dado se antojan bastante complicados, sin embargo es indispensable entender que en el ejercicio de la medicina y especialmente dentro de la terapia intensiva, todas nuestras acciones diagnósticas y terapéuticas deben siempre estar apegadas a los principios bioéticos básicos universales que en forma general sabemos que se refieren a. respeto a la autonomía, aplicación de la beneficencia, la no maleficencia y justicia; y todas nuestras decisiones deben siempre estar apegadas a estos principios, todos estos se ejercerán con un valor ético con orientación personalista cuyo fundamento es la búsqueda del bien y el rechazo del mal y es un valor al cual todo hombre está

orientado por su misma naturaleza, supera al instinto y ordena las acciones por una ruta relacionada con el conocimiento y la libre voluntad obra racionalmente y siempre con una determinada estructura y ve a la persona en una posición única. Debe luchar en un sentido ético por preservar la armonía anatómico-fisiológica que supone un conjunto humano que determina una integridad corporal-funcional y es la base para una orientación funcional de mayor altura que es la psíquica.

Derivado de esto se reconoce el principio de totalidad que es el conjunto integral de nuestro organismo con sus diversas funciones y es un valor que tendremos que preservar cuidadosamente, en éste conjunto se entiende que cada una de las partes de un organismo tiene una finalidad y una función. Se puede establecer una jerarquía de valores, de tal manera que dentro de una variedad en importancia en las diversas funciones u órganos todos tienen un elemento común que cuando peligran el conjunto por razón que haya probabilidad de pérdida de la vida, que es el principio ético universal más importante, éstas "partes" sea el valor que le demos más o menos relevante, se puede sacrificar en bien del conjunto(409).

Nuestra obligación es conservar la salud pero ya llegando a determinados elementos prácticos se presenta situaciones conflictivas que necesitamos aclarar con la debida flexibilidad práctica pero considerar por encima de todo que el cuidado de los órganos de una persona no debe anteponerse a la persona misma (410).

El SDOM causa un porcentaje importante de las muertes en cuidados intensivos y debemos reconocer ahora que el pediatra intensivista requiere de un dominio casi absoluto de los conocimientos fisiopatológicos que en un momento dado pueden llevar a la muerte a su paciente ya que de ello dependerá que pueda prevenir diferentes estados patológicos que se irán agregando a cada órgano y por otro lado sólo de ésta forma podrá saber en que momento se ha llegado a los límites fisiológicos y terapéuticos de ese estado patológico y así mismo darse cuenta del pronóstico individual de ese paciente en particular pues no obstante que existen índices predictivos y terapéuticos como ya vimos, estos se basan en análisis estadísticos generales y no deberán individualizarse a no ser que nuestra práctica médica se base en la aplicación de una ética utilitarista en donde por un mal entendido, bienestar económico o social se sacrifica un individuo.(411).

De esta forma el médico entenderá cuales son los alcances que tiene su terapéutica, pero también desde un punto de vista científico se encontrará la encrucijada de determinar cuando intervenir y ésta no es una decisión fácil, inclusive si se actúa así se puede considerar eutanasia pasiva. Este proceso se da gracias al desarrollo de la tecnología médica, creándose una situación en donde a veces es difícil encontrar un balance entre la ciencia y lo incierto versus el arte de la probabilidad considerando que finalmente el 100% de los paciente morirán, el médico tiene que enfrentar éste dilema, sobre todo en aquellos pacientes que no pueden opinar sobre su situación o su decisión tiene que ser subrogada a sus familiares como es el caso de los niños graves en donde su autonomía se encuentra comprometida y ésta autonomía que debería ejercer un niño enfermo es aquella que tiene que definir su beneficio absoluto en relación a su propia enfermedad, su tratamiento, su vida, su calidad de vida, sufrimiento, secuelas y aún su muerte y naturalmente no le está dado discernir sobre estos conceptos existenciales ya que si bien es él el que padece la enfermedad y la afronta voluntariamente no la hace consciente. Así entonces el médico debe entender la autonomía como aquella ejercida por una persona autónoma más que una acción autónoma propiamente dicha y esto depende prácticamente del consentimiento informado hacia los padres y es la que en última instancia ejercen los padres en relación al niño (412) y debe el médico vencer la tentación de utilizar su autoridad para establecer una dependencia del paciente más que promover su autonomía, esto lo logrará buscando la verdad, respetando su privacidad, la confidencialidad y sobre todo buscando un permiso razonado para cualquier intervención, en las terapias intensivas pediátricas hay numerosos casos especialmente en patología terminales o potencialmente mortales como lo es el SDOM en donde la autonomía o bien no está permitida o está notablemente restringida y no deben tomarse decisiones simplistas pues lo que está en juego es la vida del paciente,

aceptación o rechazo de algún tratamiento y aspectos tales como la muerte digna, apoyo ventilatorio, nutricional, hídrico, y todo lo que en páginas anteriores hemos considerado como terapéutica; conceptos como el sufrimiento y la misma eutanasia que en ocasiones se llega a considerar como una posibilidad teórica (413) (414).

A veces se puede observar que algunos padres son tan ambivalentes con sus deseos que al médico le es difícil saber si su negativa al tratamiento puede ser considerada o no una decisión autónoma; sin embargo él debe continuar el tratamiento hasta que la comunicación venza esa ambivalencia y a todo esto el médico que atiende niños graves debe darle una seria consideración y un análisis racional a todo esto(413) y no sólo deben considerarse los aspectos médicos sino los que son moralmente relevantes, pues al decidir así las cosas se está respetando los deseos del paciente y por consecuencia su autonomía (415); se debe actuar con un paternalismo racional y no intervencionista que está basado en juicios de valor y lo que es mejor para su paciente y su familiar, no sólo en el sentido médico sino en todos los aspectos que rodean su vida, esto implica ver al niño como un todo, y aunque esto entra en el dominio de la privacidad sólo el médico debe rebasar esa frontera disolviendo el paternalismo absoluto volviéndolo racional(416) y especialmente respetará la integridad de su paciente sobreguardando su dignidad y propiciando la libertad de que si los demás intervienen en sus asuntos sepan como hacerlo, al considerarlo íntegro lo consideramos ser humano completo y por lo tanto autónomo, esto incluye una totalidad fisiológica, psicológica y espiritual, ordenará las partes de un todo equilibrando la armonía de la existencia humana con el buen funcionamiento del organismo tomando cada uno de los órganos la delantera cuando el bien general así lo exige y cediendo ante el otro por el conjunto de la integridad, y es igual a salud de esto se obtendrá una persona apta, esta relación debe convertirse moralmente auténtica y por definición "holística". Así pues la autonomía del niño deriva de su integridad y no como un principio ético aislado (417)

Si ahora bien en las pasadas décadas los avances tecnológicos, proporcionan más opciones de tratamiento en pacientes críticos: por ejemplo los neonatólogos se encuentran ahora en posibilidad de tratar pacientes cada vez con más bajo peso y nosotros mismos en lo referente al SDOM en los años 80s la mortalidad para los pacientes con tres o cuatro órganos dañados era hasta de 97% hoy esos pacientes sobreviven y la mortalidad se presenta en pacientes hasta con siete u ocho órganos dañados simultáneamente, esto genera cierto sentimiento de culpa al limitar el tratamiento en estos niños y puede pensarse que este tratamiento intensivo podría ser poco apropiado e inclusive inhumano ya que la muerte al menos por índices predictivos es inminente y tal parece que las intervenciones terapéuticas sólo prolongarían la agonía (418).

La pregunta que surge es si se debe llegar aun consenso en donde se decida a que pacientes se le puede retirar el apoyo vital dejándolos evolucionar en forma natural, lo que podría considerarse eutanasia pasiva (419).

Analizando las cosas así parece ser cuanto más civilizada es la atención en la medicina es más justificable la eutanasia pero precisamente un signo de civilización es lo contrario es decir, la fundamentación de la dignidad de la persona humana en el hecho radical de ser humano, con independencia de cualquier otras circunstancias (420). Los progreseos científicos y técnicos con la lucha contra el dolor tan propios de la época moderna también pueden dar esa falsa apariencia de civilización a la eutanasia en la medida que se le presenta como una forma más de lucha contra el dolor y el sufrimiento, pero ya sabemos que eutanasia no es eso, sino el eliminar al que sufre para que deje de sufrir y eso es incompatible con la civilización y los principios éticos universales, pues revela un desprecio profundo hacia la dignidad del ser humano ya que este no pierde la dignidad por sufrir; lo indigno es basar su dignidad en el hecho de que no sufra.

Es más resulta contradictorio defender la eutanasia en una época como la actual en la que la medicina ofrece alternativas, como nunca hasta ahora para tratar a los enfermos terminales o con enfermedades potencialmente mortales como el SDOM y el alivio del dolor. Puede ser que esta actitud eutanásica surge por un lado de estar retrasando el momento de la muerte debido a

los avances científicos y por otro lado de la mentalidad contemporánea de escapar y huir del dolor y el sufrimiento a todo trance y considerar esto como un fracaso(420).

Sin embargo no es justo suprimir los dolores y sufrimiento a cualquier precio en especial cuando el enfermo no es terminal, el médico debe ayudar a mitigar el dolor en la medida de lo posible, ayudar a curar la enfermedad pero tampoco es posible impedir la libertad de sufrir, una enfermedad por lo general es algo al azar, fortuita y que obliga al sujeto a pagar un precio para sobrevivir la cuestión es si ese precio no es demasiado alta. La aplicación de las medidas de tratamiento, paliativas, sintomáticas, heroicas inclusive, deriva siempre de una ponderación del mal menor frente al mal mayor o ante la misma muerte. Nunca es posible dispensarse de ésta ponderación de motivos y siempre hay que calibrar los efectos secundarios de cualquier intervención médico quirúrgica, medicamentos, procedimientos intervencionistas, etc. de hecho casi todos los procedimientos y medidas terapéuticas que se realizan en la terapia intensiva tiene un riesgo o implican un sufrimiento a cambio de la estabilización de una función, por ejemplo: intubar a un paciente significa dolor, sufrimiento y angustia a cambio de obtener la recuperación de la función pulmonar y eventual extubación, lo que establece la diferencia en la práctica diaria especialmente en los niños comprende las medidas de tratamiento "ordinarias" y "extraordinarias", que se realizan y cuyo significado moral es importante; por ejemplo, se podría decir que la alimentación y la hidratación son medidas ordinarias y menos complejas que la ventilación mecánica o el uso de aminas, diuréticos, procedimientos intervencionistas de diagnóstico o terapéuticos o aún intervenciones quirúrgicas. Y aunque es entendible estos términos de "ordinario y extraordinario" han llevado a confusión desde el punto de vista médico, porque parece que se refieren a terapéuticas de uso habitual y de uso excepcional, referidos a la dificultad y complejidad de la terapéutica en sí misma. Sin embargo han sido utilizados por ciertos grupos de eticistas y aún por organizaciones religiosas originando una amplia difusión (421) actualmente esta terminología va dejándose de usar ya que es imprecisa, pues lo que ayer fue extraordinario hoy puede ser ordinario, dado el rápido avance de la medicina y según sea el lugar a donde se haga la consideración. Por ello se prefirió reemplazar estos términos por los de "proporcionados" y "desproporcionados". (422)

Esta distinción es útil para determinar algunos criterios sobre sí los medios que se emplean son proporcionados sobre la base de: tipo de terapia, grado de dificultad, riesgos, costos, resultados esperados, fuerzas físicas y morales del paciente. Y desde el punto de vista religioso, aún el propio Papa Pío XII se opuso en año 1962 a todas aquellas medidas terapéuticas que "degraden al hombre" a la condición de un mero ser sensorial o de un "autómata viviente".

Lo que se debe prolongar es la vida humana y debe ser una rehabilitación digna del hombre. Los médicos no tiene la obligación de continuar el uso de medidas desproporcionadas para mantener con vida a un sujeto irrecuperable (423). Esto sería encarnizamiento terapéutico.

Si bien no se debe descuidar las curas normales debidas a cualquier enfermo, es lícito, en conciencia, renunciar a tratamientos que procurarían únicamente una prolongación precaria y penosa de la existencia (424)

La medida de todo esto es la conciencia moral del médico y su base de conocimiento profundo de la fisiopatología y terapéutica de las enfermedades(425)(426)(427). Desde un punto de vista bioético el médico no debe asfixiar al paciente ni deshidratarlo ni abandonarlo; pero si debe dejar que la historia natural de la enfermedad lo lleve a la muerte sin realizar medidas que prolonguen su agonía. Cuando el médico ve que las posibilidades de sobrevivida son nulas los tratamientos cobran suma importancia y se deben suspender si éstos son inútiles y para definir cuando un tratamiento es inútil debemos considerar los siguientes puntos:

- A) No quita el sufrimiento
- B) Provoca una molestia o sufrimiento innecesario
- C) No modifica la evolución inexorable de la muerte
- D) No tiene efecto beneficioso en el paciente porque no modifica el pronóstico
- E) Por lo tanto no se debe aplicar el tratamiento y si lo tenía debe suspenderse

- F) No da ninguna posibilidad de supervivencia al niño en un tiempo predeterminado por estudios previos.
- G) Sí prolonga la agonía, es decir hace más largo el momento de la muerte y aquí se incluye la reanimación cardiopulmonar
- H) En cirugía paliativas no debe aplicarse

Ahora bien debemos considerar que el verdadero límite del tratamiento es la muerte del paciente y el momento en el cual el médico deja de hacer algo, pero este algo no incluye funciones de otro tipo como: prevenir, curar, aliviar, cuidar, apoyar, consolar y acompañar. Si el paciente es grave recuperable, se aplica todo lo técnicamente posible para recuperar la salud e impedir una muerte evitable. Realizamos una acción valiosa, moralmente buena buscando un fin valioso y bueno. Si el paciente es grave no recuperable y aplicamos todo lo técnicamente posible podemos general ensañamiento terapéutico y si además prolongamos disvalores entre ellos, el limitar el derecho del paciente a una muerte digna y además de reducir las posibilidades de usar esos recursos en pacientes recuperables. Así pues las indicaciones de tratamiento a los enfermos graves con gran posibilidad de morir deben ajustarse a tres premisas fundamentales:

- 1) En función del respeto a la dignidad del enfermo y no por la enfermedad que padece
- 2) No hay obligación de aplicar medidas inútiles
- 3) Una muerte previsible a corto plazo.

Los límites del tratamiento deben ser dirigidos al dolor y el sufrimiento. Los enfermos que están en una fase avanzada de enfermedad irrecurable requieren imprescindiblemente de tener la seguridad y el afecto de sus familiares, amigos y del médico de cabecera que le resuelva los síntomas que aprenden para vivir la última etapa de su vida sin aislamiento, dolor o desfiguración o si este se va a recuperar que padezca el menor sufrimiento posible.

La realidad de la muerte que se da en una unidad de terapia intensiva nos sitúa en el profundo misterio de la vida científica o no con lleva una interpretación de la muerte y es imprescindible que así como avanza la técnica en las posibilidades de prolongar la vida avance también nuestra comprensión de la muerte y de las causas que llevan a esta y la forma de cómo expresar esa comprensión (428).

Poco a poco la ciencia ha tenido un avance fascinante, vertiginoso y abrumador pero la discusión de su impacto en la sociedad ha quedado rezagado. En los últimos años el estudio de la biología ha sido muy productivo, hay análisis sobre las proteínas, los ácidos nucleicos y se ha marcado un importante avance resultado de esto se conocen muchos de los procesos fundamentales de los seres vivos como es el crecimiento, la reproducción, la diferenciación, el envejecimiento, las enfermedades y la muerte celular, este conocimiento biológico ha influido en la inmunología, la virología, microbiología, la parasitología, la ecología, la patología etc. y surge y la nueva biología llamada biología molecular, se han descubierto técnicas para genes recombinantes procedimientos para la clonación, métodos para amplificar la secuencia de DNA por medio de polimerasas y la iniciación del proyecto del genoma humano, protocolos para lograr terapia génica, identificación de genes específicos para ciertas enfermedades, se han desarrollado estudios epidemiológicos, clínicos y diagnósticos, farmacológicos y la biología molecular es parte integral del conocimiento del médico y pieza clave en el conocimiento moderno; como resultado de esto el conocimiento biológico se encamina hacia la biología integrativa y ésta deberá sumar de manera lógica los conocimientos de la biología celular y molecular para el beneficio del hombre.

Es indiscutible que el objeto único de la ciencia es y deberá ser el profundo respeto por la dignidad humana sin embargo estos acontecimientos preocupan no sólo a los investigadores médicos involucrados sino a todos los miembros de la sociedad y es por eso que deberán formarse comités integrados por biólogos moleculares, médicos, abogados, sociólogos, filósofos, religiosos, antropólogos y éticistas para analizar los problemas éticos legales y sociales que

resultan de este impresionante desarrollo de la ciencia má aún ahora que se ha investigado tanto sobre el genoma humano pues actualmente es posible el diagnóstico predictivo que muchas enfermedades y aunque el SDOM tiene importantes fundamentos genéticos y moleculares no es posible aún mediante este método prevenir esta enfermedad. Sin embargo no hay duda de que el estudio del DNA nos coloca en el umbral de la nueva medicina y el intensivista cada vez más tendrá que conocer la anatomía y fisiología celular de los cromosomas y genes así como las bases moleculares de los eventos fisiopatológicos que ponen en peligro la vida, así como el cirujano cardiovascular conoce la estructura y el funcionamiento del corazón. De ésta regulación de los lineamientos éticos quedará establecido que la dignidad y la integridad de hombre está por encima de cualquier manipulación biológica. Todos los convenios, declaraciones y comités deben concordar respecto a cualquier tipo de estudio, investigación o tratamientos farmacológicos, moleculares o genéticos en que los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, totalidad, confidencialidad, consentimiento informado y otros deben respetarse con el objeto de ayudar a los pacientes y a sus familias a vivir lo más dignamente posible o en su caso a morir con la dignidad necesaria, con el menor dolor y sufrimiento posible y es importante tener siempre presente que el hombre no es sólo un complemento biológico o genético y como señala Frankel "el ser humano no es una cosa más entre las cosas, él es en última instancia su propio determinante, lo que llegue a ser dentro del límite de facultades y de su entorno lo tiene que hacer por sí mismo".

En conclusión la bioética y su aplicación en la biología molecular y la patología que de ello se derive como es la enfermedad de la que hemos hablado habrá de producir a corto plazo un escenario vital para la humanidad al sentar las bases de lo factible, lo posible y lo éticamente adecuado en la investigación y en el tratamiento, y es de esperar que el resultado sea aquello que es de beneficio para el hombre y su sobrevivencia, sin menoscabo de sus derechos fundamentales. La comunidad médica deberá incrementar su responsabilidad por lo que habrá de reflexionar antes de hacer y entender que nuestra responsabilidad moral no termina con publicaciones o comunicaciones de resultados sino con el uso adecuado de los datos científicos y una expresión enérgica cuando algo no sea adecuadamente utilizado (429)(430).

BIBLIOGRAFIA:

1ª.- Cipolle M, Pasquale M, Cerra F. Disfunción orgánica secundaria. Desde las perspectivas clínicas hasta los mediadores moleculares. En Clínicas de Terapia Intensiva. Shock circulatorio. Saunders, Filadelfia. 1994: 83-115.

1.- Fry E, Cerra B, Multiple system organ failure. En: Multiple System Organ Failure. Edición St. Louis Missouri, Mosby, year book. 1992: 3-13.

2.- Robert W, Gostshall, Wood C, Miles S, Comparision of two impedance cardiographic techniques for measuring cardiac output in critically ill patients Crit Care Med 1989; 17: 806-811.

3.- Cerra F, Border J, Rapier H, Mc Menamy J, Siegel H, Multiple System Organ failure. 18, 254-269.

3ª.- Davies M, Hagen P. Systemic inflamatory response syndrome. Br J Surg 1997; 84: 920-935.

4.- Woonsters D, Krom R, Sloof G, Kootstra J, Kuijjer P, The use of marlex mesh in patients with generalized peritonitis and multiple organ system failure. Surg Gynecol Obstr 1983;156:60-14.

5.-Bave AE. Multiple progressive or secuential systems failure. Arch Surg 1975;178:117-122.

6.-Fulton RL, Jones CE. The cause of post-traumatic pulmonary insuficiency in human. Surg Gynecol Obtetr 1975;140:179-186.

7.-Heisseman B, Beart R, Nortoon L. Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstr 1977; 144:323-326.

8.-Robles-Alarcón J. Síndrome de daño organico multiple en niños Boletin Asoc Mex de Med Crit Ter Int 1985; 6:49-52

9.- Borzotta AP, Hirman C, Polk JV. Multiple system organ failure Clin North Am 1983; 2:311-332.

10.- Cerra FB, Leheman S. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine RNA. Mhaden oil is independent of nitrogen balance. Nutrition 1991; 193-9.

10^a.- Georgieff M, on Tugtekin F. Positive role of immune nutrition metabolism in sepsis and multi-organ failure. Kidney Int.1998; 53, Suppl 64:80-83.

11.-Lawrence M, Rodriguez Mc, Millin V, Brown J. The influence of sepsis in multisystemic and organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. Amer Surg 1984;50:94-101.

11^a.- Castañeda J. El bloqueo de los canales de calcio y la supervivencia celular en el shock. En : Net A, Mancebo J, Benito S Shock y fallo multiorgánico. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1992, P.79-88

11b.- Hotchkiss R, Karl I, Calcium: A regulator of the inflammatory response in endotoxemia and sepsis. New horizons 1996;4:58-71.

11c.- Zaloga GP, Washburn D, Black KW. Human sepsis increases lymphocyte intracellular calcium. Crit Care Med 1993;21:196-202.

12.- Fulton RL, Jones CE. The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. Surg Gynecol Obstet 1975; 140:179.

12^a.- Deaciuc IV, Spitzer JA: Rat liver free cytosolic Ca⁺⁺ and glucogen phosphorylase in endotoxemia and sepsis. Am J Physiol 1989; 251: 984-995.

12b.-Burke PA, Murray-Canning C, Chartier S. Alterations in Ca⁺⁺ signal transduction in critically ill surgical patients. Surgery 1994; 116:378-387.

12c.- Todd J, Mollit D. Effect of sepsis on erythrocyte intracellular calcium homeostasis. Crit Care Med 1995;23:459-465.

12d.- Fink M, Aranow JS. Gut barrier dysfunction and sepsis. En: Fein M. Sepsis and multiorgan Failure. Williams & Wilkins Baltimore 1997, P. 385-407

13.- Fry DE, Gawison RN, Heitsch RC. Determinants of death in patients with intrabdominal abscess. Surgery 1980; 88:517

14.-Aeberhard P, Kunz H, Meyer M. Reoperation for postoperative intra abdominal sepsis PENDIENTE.

15.- Wilkinson J, Pollack M, Glass N, Vianter R, Viatz R, Steinhart C. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. J Pediatr 1987; 3: 324-28

16.- Wilkinson J, Murray M, Pollak M, Ruttman F, Glass N, Rimoth Y. Outcome of pediatric patient with multiple organ system failure. Crit Care Med 1986; 4: 271-4

17.- García G, Falcon A, Gaxiola L, Chalini C, Olvera H. Síndrome de falla orgánica múltiple, con relación entre la mortalidad y el índice de intervención terapéutica (IIT) en el paciente pediátrico críticamente enfermo. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1987; 11: 661-667

18.- Robles J, Perez S, Ortiz O. Sepsis, nutrición parenteral y falla orgánica múltiple. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1988; 4: 2-7.

18^a.-Robles-Alarcon J, Escudero-Castro JL, Pineda-Suasto L, Evaluacion de la reserva orgánica como factor pronóstico en el síndrome de disfunción orgánica múltiple. Tesis para diplomación universitaria de la especialización de "Medicina del enfermo pediátrico en estado crítico, presentado en el tercer congreso nacional de Terapia Intensiva Pediátrica, Veracruz, México en septiembre de 1998. Aceptado para publicación En: *Rev Asoc Mex Ped* 1999.

19.-Perez S, Robles J, Pica P, Palmerin R, Ortiz O. Mortalidad falla orgánica múltiple, factores. Pronósticos y respuesta terapéutica en pacientes pediátricos con sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1989;5:3-7.

20.- Garcia R, Marquez M. Síndrome de falla orgánica múltiple: Con relación entre mortalidad y el criterio modificado de la falla orgánica Múltiple. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1987;4:470-476.

21.- Garcia J, Robles J, Perez S. Mortalidad y falla orgánica múltiple. *Rev Asoc Mex Med y Ter Int* 1992; 6:5-12.

21^a.- Godin P, Buchman T. Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1107-1116.

22.-Boor C, Cerra B, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655

23.-Fry E, Peavistein L, Fulton L, Polk C, Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980;115: 136-140

24.-Dellins P, Use of scoring system to assess patients with surgical sepsis. *Surg Clin North Amer* 1980; 68: 123-145.

25.-Civetta M, Nudson -Civetta A, Nelson D. Evaluation of Apache II for cost containment and quality assurance *Ann Surg* 1990; 212: 266-276.

26.-Cruz-Guzman E, Robles-Alarcon J. Índice pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos. *Rev Ibero-latinoamericana de Med Crit.* 1995. Presentado en el II congreso Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica. Acapulco México. PENDIENTE VOLUMEN PAGINAS.

- 27.-Rush F, Redan A. Does the bacteremia observed in hemorrhagic shock, have clinical significance? A study in free animals. *Ann Surg* 1989;210: 342-345.
- 28.- Seibel R, La Duca J. Multiple trauma septic state. *Ann Surg* 1985;2:283-295.
- 29.-Cerra B. The systemic septic response: Multiple organ failure. *Crit Care Clin* 1985;1:591-607.
- 30.- Piosky R, Matushak M. Multiple system organ failure: Malignant intravascular inflammation. *Crit Care Clin* 1989;5:195-198.
- 31.- Deitch A, Bers R. Endotoxins promotes the translocation bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987; 122:185-188.
- 31^a.- Aranow J, Fink P. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. *Br J Anaesth* 1996;77:71-81.
- 32.-Carlet J. Papel de la infección en el desarrollo del proceso multiorgánico. En: Mancebo N. Shock y fallo multiorgánico. Ed Springer-Verlag Ibérica Barcelona España 1997, P. 191-195.
- 33.-Ramsay G. Endotoxemia in multiple organ failure: a secondary role for SDO, in infection control by SDD. En: Up date in intensive care and emergency. *Medicina Vol.7* Sprrienger-Verlag, Berlin Heideberg. 1989, P.135-142.
- 34.-Bel RC, Coalson JJ, Smith JD, Joahnson WC. Multiple organ system failure and infection y adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990;132:485-489.
- 35.-Deitch EA The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125:403-404
- 36.- Marshall JC, Christov NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure the proximal gastrointestinal tubes as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988;123:309-315
- 37.-Saez-Llores X, Lagrutta F The acute-phase host reaction during bacterial infections in children. *J Pediatr Infect Dis* 1993;12:83-7.
- 38.-Sáez-Llorens X, Mc Cracken GH, Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics:Current concepts of terminology pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
- 39.- American College of chest physician society critical score medicine consensus conference: Definition for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis *Crit Care Med* 1992;20:864-865.
- 39^a.- Trenholme G, Microbiology of sepsis. En Fein A, Sepsis and Multiorgan failure. Williams & Wilkins, Baltimore Maryland, 1997 p 21-26.

39b.- Schlievert PM, Shands KN, Dan BB, Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome. *J infect Dis* 1981; 143:509-516.

39c.- Stephens DS; Hajjeh RA, Baughman WS, Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5 year population- based study. *Ann Intern Med* 1995; 123:937-940.

39d.- Semel JD, Trenholme GM. *Aeromonas Hydrophila* water-associated traumatic wound infections: A review. *J Trauma* 1990; 3: 324-327.

39e.- Escudero Castro JI, Robles Alarcón J, Grijalva Ordoñez O. Incidencia de infecciones nosocomiales en una unidad de terapia intensiva pediátrica. Tesis para obtener diploma en Medicina del enfermo pediátrico en estado crítico. 1997.

40^a.- American college of Chest Physician/Society of Critical care Medicine Consensus conference committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.

40b.- Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) *JAMA* 1995;273: 117-123.

40.-Herer A, Rommas JH, Verhage M. Prevention and colonization of infection in critically patients: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1998;16:1087-1094.

41.-Cerra FB, Hypermetabolism organ failure syndrome: A metabolic response tu injury. *Crit Care Clin* 1989;5:296-297.

42.-Bane AE. Multiple progressive or secuential system failure: A syndrome of the 1970's. *Arch Surg*;1975:110:779-781.

43.-Eiseman B, Biart R, Norton L Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977;144:323-326.

44.-Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Multiple system organ failure:The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980;115:136-140.

45.-Border R, Rodriguez J, Babikian G, Lawrence B. Protein caloric malnutrition En: Fry D. Multiple system organ failure. Year Book Inc. USA Mosby. 1992, 43-48. BUSCAR CIUDAD.

46.-Cahill G, Herrera M, Morgan H, Hormone fuel relationships during fasting. *J Clin Invest* 1968;45:1751-1765.

47.-Border J, The metabolic response to short term starvation, sepsis, and trauma. En: Cooper P, Nybus L, *Surgery Annual*. New York, Appleton-Century Crofts. 1970 P:211-235.

48.-Bernard M, Fischer J, Indication for and uses of total parenteral nutrition En: Maxwell M, Kleeman C, Navins RG, *Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Fourth Ed, Mc. Graw Hill B Company Libermed Verlag 1987, P. 413-458.

49.-Cerra F, Hypermetabolism, organ failure syndrome. A metabolic response to injury. *Crit Care Clin* 1989;5:289-295.

- 50.-Williams R, A randomized controlled trial of preoperative intravenous nutrition in patients with stomach cancer. *Br J Surg* 1976;63:667-671.
- 51.-Holter AF, Effects of preoperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg* 1977;23:31-36.
- 52.-Kinney JM, Elwyn DH, Protein metabolism and injury. *Am Rev Nutr* 1983;3:483-488.
- 53.-Dudrick SJ, Wilmore D, Vars H, Long term parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-145.
- 54.-Cahill GF, Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282:668-671.
- 55.-Cahill GF, Marliss E, Some physiological principles of parenteral nutrition En:Fox CL, Nahans GG, *Body Fluid replacements in surgical patients*. New York.Grune and Stratton. 1979, Pag 286.
- 56.-Viart P, Blood volume in severe protein calorie mal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:334-338.
- 57.-Shayavitz JR, Weissman C, Nutrition and metabolism in the critically ill child En: Rogers M, *Texbook of pediatric intensive care*. Ed Willams and Wilkins, Baltimore Maryland 1987, P:954-955.
- 58.-Clowes G, Proteolisis muscular inducida por peptidos circulantes en pacientes con sepsis o trauma. *N Engl J Med*;308:545-554.
- 59.- Barton R, Hipermetabolism in trauma. *Chest* 1989; 96:1153-1160.
- 60.-Vargas-Flores A, Robles-Alarcon J. Evaluacion de la reserva organica como factor, pronóstico en la falla organica multiple:Tesis de posgrado en Med. del Enfermo Pediátrico en Edo. Crítico. Univ. Nal. Aut. Méx. 1997.
- 61.-Parsa M, Nutritional failure. En: Shoemaker W, *Texbook of Critical Care*. Ed Saunders, Washington 1984, P.664-665.
- 62.-Cahill GF, Starvation some biological aspects. En: Kidney Jee JM, *Nutrition and metabolism in patient care*. Edit Saunders Philadelphia 1988, P. 193-194.
- 63.-Cerra FB, Hypermetabolism organ failure syndrome a metabolic response to injury. *Crit Care Clin* 1989;5:289-302
- 64.-Berger R, Adams L, Nutritional support in the crit care setting. *Chest* 1989;96:139-141.
- 65.-Cerra FB, The sytemic septic response in multiple organ failure *Crit Care Clin* 1985;11:595-599.

66.-Saba TM, Jaffe E, Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein) its synthesis by vascular endothelial cells and cardiopulmonary integrity after, trauma a related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 1980;68:575-594.

67.-Kinney JM, Elvyn DH, Protein metabolism and injury. *Ann Rev Nutr* 1983;3:433-439.

68.-Haider M, Haider SQ, Assessment of protein caloric malnutrition *Clin Chem* 1984;30:1286-1290.

69.-Rainey MD, Holliday RL, Wells GA, Validity of two variable nutritional index for use in selected candidates for nutritional support. *Pediatr endocrinol Nutr* 1983;7:15-19.

70.-Insebleek Y, Sehneck NG, Albumin transferrin and the thyroxine binding pre albumin retinal bindings protein, complex in assessment of malnutrition *Clin Chem Acta* 1975; 63:61-67.

71.-Maskowitz S, Perician G, Spitzer E, Prealbumin as a marker of nutritional parameter. *Am Surg* 1985;51:336-339.

72.-Nadedu L, Forest JC, Masson M, Biochemical markers in the assessment of patient caloric mainutrition in premature infants *Clin Chem* 1986;32:1269-1273.

73.-Bourry J, Milano G, Caldoni C, Assessment of nutritional programs during the parenteral nutrition of cancer patents. *Ann Clin Lab Sci* 1982; 12:158-162.

74.-Ingebleek y Van DS, De Nayer P The role of retinol bindings protein caloric malnutrition. *Metabolism* 1975;24:633-637.

75.- Shetty PS, Watrasicwice KE, Juns RT, Rapid turnover transport patiens: An index of subclinical protein energy malnutrition. *Lancet* 1979;2:30-34.

76.-Mc Kare TK, Davis A, Fibronectin:A new nutritional parameter. *Am Surg* 1979;51:336-339.

77.- Scott RL, Sohrmimer PR, Mac Donald MG, The effect of starvation and repletion of plasma fibronectin in man. *JAMA* 1987;248:2025-2028.

78.-Yorde MC, Anderson DC, Gopal-Krishna GS. Comparison of serum fibronectin prealbumin and albumin concentrations during nutritional repletion in protein calorie mainourihsed in infants *J Pediatr Gastroenter Nutr* 1987;6:84-88.

78^a.- Talhouk A, Harvey L, Molina P, Chagoury M, Abumrad N. Metabolic and Nutritional support in SIRS and sepsis. En: sepsis and Multiorgan failure. Fein A. Williams and Wilkins, Pennsylvania. 1997, P. 537-545.

79.-Benjamin DR Prueba de laboratorio y valoracion nutricional. *Clin Ped Nor Amer* 1989 volumens ¿? 158:159-160.

79^a.- Pizaña-Davila A. Síndrome de disfunción orgánica múltiple En: Nutrición en el paciente críticamente enfermo. Robles-Gris J. Interamericana. México D.F. 1996, P. 375-390.

80.-Boughton B, Fibronectin assays and their clinical application: A revision cell. *Biochem Function* 1985;79:3-10.

81^a.-Rodell T, Mediators of SIRS: the kallikrein/kinin system and catecholamines. En: Fein A, Sepsis and multiorgan failure. Ed Williams & Wilkins, Baltimore Maryland, 1997, P.110-115.

81.-Alan LB, Cerra FB, Multiple organ failure in the 1990's systemic inflammatory response and organ disfunction. *JAMA* 1994; 271:227-231.

82.-Carlson LD, Hsieh AL. Control of energy exchange. New York Macmillan 1970-70. Título del libro.

83.- Stoner HB, Hypothalamic involvement in the response to injury En: Richards JR, Kinney JM, Nutritional aspects of care in critical ill. Churchill Livingstone, New York 1977, P.257.

84.-Shayevits JR, Weissman C, Nutrition and metabolism in the critical ill Child En: Rogers MC Textbook of pediatric intensive care Ed Williams and Wilkins Baltimore 1987, P.955.

85.-Siegel JH, Abnormal substrate use and regulation in multiple system organ failure En:Fry DE, Multiple system organ Failure ed Mosby,Baltimore 1992, P. 87-88.

85 a) Cerra F B; Border. R J, McMenemy H R Siegel H J.: Multiple Systems Organ Failure en: Cowley R A, trump. B F., Pathophysiology of shock Anoxia and Ischemia, Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, London. 1982, pp. 254-279.

85 b) Cerra F B.; Siegel J H .; and Border J R.; et. Al.: Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma , general surgery and sepsis . *J Trauma* 19: 621. 1979.

85 c) Cerra F B.; Siegel J H., and Border. J R; et. Al the hepatic failure of sepsis: celulas vs substrate. *Surgery* 86: 409; 1979 b.

85 d) McMenemy; R H; Border J.R., and Cerra, F B., et al.: splanichic substrate balances and biochemical changes during sepsis. *J. Trauma* , in press, 1981.

85 e) Moyer, E D. Border J R., and Cerra, F B.: Imbalancesin Plasma aminoacids associated with exogenous albumin in tha trauma septic patient. *J Trauma* submiled for publication, 1981 a.

85 f) Skilman J J.; Rosenoer, V M.; and Smith , P C., et al.: improved albumin synthesis in postoperatives patients by aminoacid infusion , *N. Engl.J. Med*, 293: 1037, 1976.

85g) Cerra f B.; Caprioli, J., and Siegel, J H.; et al.: proline metabolism in sepsis, cirrhosis and general surgery .: The peripheral energy deficit *Am. Surg.* 190: 517, 1979 c.

- 85 h) Long, C L.: energy Palance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis-
Am. J. Clin. Nutr. 30: 1301, 1977.
- 86.-Siegel JH, Cerra FB, Human response to sepsis a physiologic manifestation of
disordered metabolic control. En:Trump PF,Cowley RA, Pathophysiology of shock anoxia
and ischemia Ed Williams and Wilkins Baltimore 1982. PAGINAS.
- 87.-Buonapane EA Brown RO, Bradleya B, Use of fibronectin and somatomedin as
nutrition markers in the enteral nutritional support of traumatized patients. Crit Care Med.
1989;17 PAGINASNo.2
- 88.-Brinson RR, Pitts MD, Enteral Nutrition in the critical ill patient: Role of
hypoalbuminemia. Crit Care Med 1989;17 PAGINAS No.4
- 89.- Borden JR, Chenier R, Mc Menamy R, La Duca J, Multiple system organ failure:
Muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition Surg Clin North Am 1976;56:1147-
1153.
- 90.-Ban T, The hypothalamus and liver metabolism. Med J Osaka Univ 1965;15:275-291.
- 91.-Bant T, The septo-preoptico-hypothalamic system and its autonomic function. Prog
Brain Res 1966;21:1-43.
- 92.-Busel W.R, Rapapport M, Interrelations between adrenocortical funtion and infections.
Engl J Med 1969;280:596-604.
- 93.-Askanazi J, Furst P, Michelsen CB, Elwin DH Muscle and plasma aminoacids after
injury: Hypocaloric glucose vs aminoacid function Ann Surg 1980;191:465-72.
- 94.-Masset J, Border J, Metabolic response to starvation,sepsis,and trauma. En Trump PF,
Cowley RA. Pathophysiology of shock anoxia and isquemia. Ed Williams and Wilikins
Baltimore, 1982. FALTAN PAGINAS.
- 95.-Border JR, Metabolic response to short term to starvation, sepsis and trauma En:
Cooper P, Myhrs LM, Surgery Annual Appleton. Century-Graffs,New York, 1970 P: 11-33.
- 96.-Altorra BM, Hershey SG, Reticuloendothelial function in experimental injury and
tolerance to shock, En: kovach AG, Stoner HB, Spitzer JS, Ed neurohumoral and
metabolic aspects of injury. Plenum Press. New York 1973, P.545-71.
- 97.-Suchner V, Rothkopf NM, Metabolic effects of the neuroendocrine stress response
Anaesth Cli North Am 1988;6:1-2.
- 97^a.- Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med
1987;316:379.385.
- 97b.- Robles-Alarcón J, Escudero-Castro JL, Morales-Bañuelos N, Respuesta metabólica
al estrés con y sin analgesia y sedación. Tesis para obtener el diploma de Medicina del
enfermo pediátrico en estado crítico. Univ. Nac. Aut. Mex. 1997.

98.-Stoner HB, Heath DF, The effects of trauma on carbohydrate metabolism. *Br J Anesth* 1973;45:244.

99.-Spiegel K, Kovrids JA, Pasternak GN, Prolactin and growth hormone release by morphine in the rat, different receptor mechanism. *Science* 1982;745:275.

100.-Boosaler MG, Ott L, Relationship of visceral protein to nutritional status in chronic and acute stress. *Crit Car Med* 1989; 17:741-746.

101.-Ampudia J, De Leiva A, Respuesta endocrina metabolica del shock En:Net A, Benito S, Shock y fallo multiorgánico. Springer-Verlag Iberica|Barcelona 1992, P:105-106.

102.-Branchud M, Papel de las citocinas en estado de shock. En :Net A. Benito S, Shock y fallo multiorgánico. Springer-Verlag Iberia Barcelona 1992, P. 1-5.

103.- LLorenz XZ, Lagrutta F, The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Ped Infec Dis* 1993;12:83-84.

104.-Llorens X.Z, Mc Craken GH, Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Ped;* 1993; 123:497-499.

105.-Dinarello CA, Mier JN, Current concepts lymphokines. *N Eng J Med* 1987;317:940-945.

105^a.-Figueroa C, Henderson L, Kaufmann J. Immunovisualization of high (HK) and low (LK) kininogens on isolated human neutrophils *Blood* 1992;79:754-759.

106.-Gulik T, Chung MK, Piaper SJ, Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 86:6753-6753.

106^a.- Dray P, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993;16:99-104.

107.-Deitch EE, Multiple organ failure, pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 122-123.

108.-Randy SS, Stephenson AH, Dahms TE, Lonigro AJ, Proposed role for leukotrienes in the pathophysiology of multiple system organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5:

108^a.- Davies MG, Hagen P, The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218: 593-609.

- 109.-Lefer AM, Induction of tissue injury and altered cardiovascular performance by platelet activation factor: Relevance to multiple organ failure. *Crit Car Clin* 1989; 5:331-333.
- 110.-Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Cihilee S, Harris MG, Correlation of plasma cytokines elevation with mortality rate in children with sepsis. *J Ped* 1992; 120: 510-5.
- 111.-Bernard F. Las moléculas de adhesión eje central de la inflamación alérgica. Editorial Boletín Shering Plough. Serv Resp Hospital Arnaud de Villanueve, Montpellier Francia 1997.
- 112.-Beutler B, Cerami A, Cachectin more than tumor necrosis factor *New Eng J Med* 316:379-384.FALTA Año.
- 113.-Mali S, Balkwill FR, Tumor necrosis factor. *Brit Med J* 1988;296:1214-1218.
- 114.-Carswell EA, Old LJ, Kassell RL, An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-3670.
- 115.-Rock CS, kuowry SF, Tumor necrosis factor. *J Surg Res* 1991;51:434-435.
- 116.-Fong M, Shirest L, The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynec Obstet.* 1990;170:363-378.
- 116a.- Giri JG, Wells J, Dower SK, Elevated levels of shed type II IL-1 receptor in sepsis. Potential role for type II receptor in regulation of IL-1 responses. *J Immunol* 1994; 153: 5802-9.
- 117.-Tracey KJ, Cerami A, Tumor necrosis factor:An update review of its biology *Crit Car Med* 1993;2:415-422.
- 117^a.- Starnes HF, Pearce MK, Tewari A, Yim JH, Zon JC, Abrams JS. Anti IL-6 monoclonal antibodies protect against lethal *Escherichia coli* infection and lethal tumor necrosis factor alfa challenge in mice. *J Immunol* 1990;145:4185-91.
- 118.-Strieter R.M, Kunkel SL, Bore RC, Role of tumor necrosis factor in disease states and inflammation. *Crit Car Med* 1993;22: 447-463.
- 118^a.- Schumann RR, Leong SR, Flagg GW. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990;249:1429-31.
- 118b.- Opal SM, Fischer CJ, Marra MN, Scott RW, kPalardy JE, Brown U. Bactericidal/permeability-increasing protein as a novel therapeutic modality in the treatment of endotoxic shock. *Clin Res* 1991; 39:351 A.
- 119.-Shreiber AD, Austen KF, Interrelationships of the fibrinolytic coagulation kinin generating and complement system. *Hematology* 1973;6: 4-11.
- 120.-Branchud MH, Hemopoietic growth factor:unravelling the secrets of blood formation *Eur J Cancer* 1991 PAGINAS Y VOLUMEN

120^a.- Voguel S, Marshall S, Resenstreich D. Analisis of the efeccts of lipopolysaccharide on macrophages differential phagocytic reponse of C3H/HeN and CeH/HeJ macrophages in vitro. *Infect Immun* 1979; 25:328-336.

121.-Palmer QB, Lymphokines and catalitic hormones En: Fry DE, Multiple system organ failure. Ed Mosby Baltimore 1992, P.114.

121a.- Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflamatory response syndrome. *JAMA* 1993;269:1829-1835.

122.-Stiehm ER, Immunologic disorders in infants and children. Capítulo 2. Third ed Saunders, Philadelphia Washington 1989, P.23-28.

122^a.- Geelen S; Bhattachacharyya C, Toumahen E. The cell wall mediates pneumococcal attachment to and cytopathology in human endothelial cells. *Infect Immun* 1993;61: 1538-1543.

123.-Stites PD, Fudenberg HN, Inmнологia Básica y Clínica. Ed Manual Moderno México DF 1983,P: 235-237. Nombre del capítulo corroborar cd .

123^a.- Arditi M, Zhou J, Dorio R. Endotoxin- mediated endothelial cell injury and activation: role of soluble CD14. *Infect Immun* 1993; 61:3149-3156.

124.-Monado S, Vane JR, Pharmacology and endogenous role of prostaglandins, endoperoxidasa, thromboxan and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978;30:293-293.

124^a.-Billiar TR. Nitric Oxide: novel biology with clinical relevance. *Ann Surg* 1995; 221:339-349.

125.-Moncado S, Nisgs GA, Vane JR, Arterial and venous tissues generate prostacyclin a potent inhibitor of platelet agregation *Lancet* 1977;1:18-24.

125^a.-Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understandig of sepsis. *Clin Infec Dis* 1996; 22:406-413.

126.-Hamber M, Svensson J, Samuelson B, Thromboxanes A: New group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxidos *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:2994.

126^a.- Jennings H, Lugowski C, Young N. Structures of the complex plysaccharide C/substance from streptococcus pneumoniae. *Biochem* 1980;19:1412-18.

127.-Svensson J, Freeholm BB Vasocanstriccion effect of thromboxane A2 *Acta Physiol Scand* 1977; 101:366-368.

127^a.- Idanpaan I, Tuomanen EJ. Gram positive organsim and the pathology of sepsis. En *Sepsis and Multiorgan Failure.- Williams & Wilkin , Baltimore, Maryland 1997, P. 62-73.*

128.-Kreutner W, Siegel MI, Biology of leukotrienes. *Annu Rep Med Chem* 1984;19:241-250.

- 129.-Feurstein G, Zukowska-Grojer Z, Kopin J, Cardiovascular effects of leukotrienes D4 in SHR and WKY rats. *Eur J Pharmacol* 1981;76:107-110.
- 130.-Badr KF, Baylis C, Pfeffer JM, Renal and systemic hemodynamic responses to intravenous infusion of leukotrienes C4 in the rat. *Cir Res* 1984;54:492-499.
- 131.-Pfeffer AM, Pfeffer JM, Systemic hemodynamic effects of leukotrienes C4 and D4 in the rat. *Am J Physiol* 1983;244:628-633.
- 132.-Reines HD, Cook JA, Prostaglandins En:Fry DE, Multiple system organ failure Ed Mosby, Boston 1992 P.123-125.
- 133.-Castellarnau CD, Modulación de los metabolitos del ácido araquidónico en los estados de shock. En:Net A, Benito S, Shock y fallo multiorgánico Ed Springer Verlag Iberica. Barcelona España 1992, p.46-48.
- 134.-Roilides E, Pizzo PA, Modulation of host defenses by cytokines involving adjuncts in prevention and treatment of serious infection in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 1992;15:508-24.
- 135.-Weisbart RH, Gasson JC, Golde DW, Colony stimulating factors and neutrophils: colony stimulating factors and host defense *Ann intern Med* 1989;110:297-303.
- 136.-Bradley JR, Wilkns D, Rubenstein D, The vascular endothelium in septic shock. *J infect* 1994; 28:1.
- 137.-Dayer JM, Isler P, Nicod LP, Adhesion Molecules and cytokine production *Am Rev Respir Dis* 1993;148(supl):570-77.
- 138.-Carrillo Lopez HA, Santos PJ, Sepsis y choque septico En:Infectologia temas de pediatria. Asociacion Mex de Ped Edit Inter Am 1996: P 113.
- 139.-Springer TA, Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-34.
- 140.-Hicksteim DD, Root RC, Polymorfonuclear leukocytes: Function and role in septic shock En: Root RK, Sonde.MA.EDS,septic shok New York:Churchill Livingstone. 1985, P.61-82.
- 141.-Argenbright LW, Barton RN, Interactions of leukocyte integrins with intercellular molecule: in the production of inflammatory vascular injury in vivo. *J Clin Invest* 1992;89:259-72.
- 142.-Lawrence MB, Springer TA, Leukocytes roll on a selection at physiologic flow rates: distinction from a prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65:859-73.
- 143.-Bosgiolini M, Nalza A, Kunkel SL, Neutrophil-activating peptide I/interleukin-8 a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-9.
- 144.-Hynes RO, Integrins a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-54.
- 145.Harlan JM, Leukocyte endothelial interactions. *Blood* 1985;65: 513-25.

- 146.-Ganz T, Selsed ME, Babior BM, Cornotte JT, Neutrophils and host defense *Ann Intern Med* 1988;109:127-42.
- 147.-Gaynor E, The role of granulocytes in endotoxin induced vascular injury *Blood* 1973;41:797-802.
- 148.-Willians JH, Patel SK, Hatakayenma D, Arian R, Guok-Hickey T, Liao SY, Vlich TR, Activated pulmonary vascular,neutrophils as early mediators of endotoxins,induced lung inflammation *Am J Resp Cell Biol* 1993;8:134.
- 149.-Pilewski JM, Abelda SM, Adhesion Molecules in the lungs an overaview *Am Rev Resp Dis* 1993;148(Supl):531-35.
- 150.-Salyer JL, Bohnsack JF, Knape WA, Mechanisms of tumor necrosis factor alpha alteration of PMN adhesion and migration. *Am J Pathol* 1990;136:831-41.
- 151.-Smith CN, Kishimoto TK, Abbass O, Chemiotactic factors regulate lecotriene adhesion malecule 1 (LECAM-1) dependent neutrophil adhesion to cytokine stimulation endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1991;87:609-18.
- 152.-William G, Hiram CP, Inmune mudulation. En: Fry DE, Multiple system Organ Failure Ed. Mosby , Baltimore Maryland 1992, P.313-321.
- 153.-Gares RJ, Boekhorst T, Nuytink J, Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation *Arch Surg* 1985;120:1109-1115.
- 154.-Green DN, Faist E, Trauma and the inmune response. *Inmnunology Today* 1988; 9:253-255.
- 155.-Mahony B, Palder SB, Wood JJ, Depression of cellular inmunity after multiple trauma in the absence of sepsis *J Trauma* 1984;24:869-875.
- 156.-Nossal GJ, Current concepts:Inmnunology the basic components of the inmune system *N Engl J Med* 1987;316:1320-1325.
- 157.Mc Phaden H, Whaley k, The complement system in sepsis and trauma. *Br Med Bull* 1985;41:281-286.
- 158.-Kimball HR, Melmon KL, Solfe SM, Endotoxin induced kinin production in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;139:1078-1087.
- 159.-Whittle BR, Moncada S, Pharmologic Interactions between prosta cyclin and thromboxanes *Br Med Bull* 1983;139:1078-1087.
- 160.-Bakble Y.S, Synthesis and catabolism of cyclooxygenase products. *Br Med Bull* 1983;39:214-218.
- 161.-Baker CC, Alterations in host resistance in surgical patients En: Root RK, Trunkey DD, Sande MA, New surgical and medical approaches in infections disease Ed Churchill Livingstone. New YorK 1988:P.49-62.

- 162.-Dinarelo CA, Mier JN, Current concepts:Lymphokines. N Engl J Med 1987;317:940-945.
- 163.-Isaacs A, Lindemann J, Virus interference: The interferon. Proc R Soc London 1957;147:258-267.
- 164.-King DP, Jones PP, Induction of Ia and H-2. Antigens on a macrophage cell line by immune interferon. J Immunology 1983; 131:315-318.
- 165.-Unanue ER, Beller DJ, Antigen presentation:Comment on its regulation and mechanism. J Immunol 1984;132:1-5.
- 166.-Tonegawa S, Antibody and T cell receptors. JAMA, 1988;259:1845-1847.
- 167.-Wood JJ, Rodrick ML, Mc Irvine AJ, Lymphocyte abnormalities associate with impaired immunological defense En: Clowes GA, Trauma,sepsis and shock the physiological basis of therapy. Ed Marcel Dekker New York 1988, P.371-421.
- 168.-Hamid S., Mc Cracken G, Sepsis and septic shock:A review for clinicians. Ped infect Dis J 1992;11:
- 169.-Golstein IM: Host factor in pathogenesis the complement system- potential pathogenetic role in sepsis En: Root RK, Sande MA, Septic shock. Ed Churchill Livingstone. New York 1985, P.41-60.
- 170.-Schreiber AD, Austen KF, Interrelationships of the fibrinolytic, coagulation, kinin, generations and complement system. Semin Hematol 1973;6:4-11.
- 171.-Guillermain R, Vargo TM, Rossier J, Betaendorphin and adrenal corticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. Science 1977;197:1367-70.
- 171 -1. Derkx HH, Kuijper EJ, Fijen CA, et al: Inherited complement deficiency in children surviving fulminant meningococcal septic shock. Eur J Pediatr 154:735, 1995.
- 171-2. Bredius RG, Derkx BH, Fijen CA, et al: Fc gamma receptor 1a (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. J Infect Dis 170:848, 1994.
- 171-3. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, et al: A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. CritCare Med 24:381, 1996.
- 171-4. Fijen CA, Derkx BH, Kuijper EJ, et al: Fulminant meningococcal septic shock in a boy with combined inherited properdin and protein C deficiency. Clin Exp Immunol 102: 290, 1995.
- 171-5. Gris JC, Scheved JF, Martinez P, et al: Meningococemia in an adult with hereditary C4b-binding protein deficiency: Study of the variations of the protein S system. Blood Coagul Fibrinolysis 3:673, 1992.
- 172.-Holaday JW, Cardiovascular effects of endogenous opiate system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:541-5.

173.-Gimbrone M, Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis Ed Churchill Livingstone Edinburgh, 1986

174.-Yamada O, Maldow CF, Sackis T, Craddock PR, Bogaerts MA, Jacob HS (1981) Deleterious effects of endotoxin on cultured endothelial cells: An in vitro model of vascular injury. *Inflammation* 5:115-126.

175.-Muller-Brogous G, Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation : Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Seminars in thrombosis and hemeostasis* 1989;15:58-87.

176.-Rutllant ML, Alteraciones de la hemostasia en shock. En: Marcelo I, Benito S, Shock y fallo multiorgánico. Ed. Springer-Verlag. Iberica Barcelona 1992, P.67-69.

177.-Bick RL, Disseminated Intravascular Coagulation and related syndrome: A clinical review. *Sem Thromb Hemost* 1988;14:299-331.

178.-Yu CL, Haskard D, Cavender D, Ziff M, Effects of bacterial lipopolysaccharide on the binding of lymphocytes to endothelial cell monolayers. *J Immunol* 1986; 136:569-573.

178 a) Fry DE, Pearlstein L: Multiple system organ failure: The rolled uncontrolled infection, *Arch Surg* 1980;115:136

178 b) Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al: Treatment of Gramnegative bacteremia and septic shock with HA- 1^a human monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1991; 324:429.

178 c) Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, et al: Structure and function and lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249: 1429.

178 d) Wright SD, Ramos RA, Torias PS, et al: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPD binding protein. *Science* 1990; 249:1431.

178 e) Beutler B, Krochin N, Milsark IW, et al: Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: Mechanisms of endotoxin resistance . *Science* 1986; 232:977.

178 f) Dinarello CA, Canon JG, Wolf SM, et al: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *JbExp Med* 1986; 163:1433.

178 g) Tracey KJ, Fong Y Hesse DG, et al: Anticachectin/ TNF monoclonal antibodies prevent septic shock durin lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330:662.

178 h) Ohlsson K., Bjork O, Bergenfeldt M, et al: Intrleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348:550.

178 i) Cross AS, Sadoff JC, Bernton KE, et al: Pretreatment with recombinant murine tumor necrosis factor α /cachectin and murine interleukin 1 α protects mice from lethal bacterial infection. *J Exp Med* 1989; 168:2021.

178 J) Timothy GB, Barbara AZ, : Signals and Messages: Molecular Biology in the intensive Care Unit en: Carlson W R, Reines D H.; *Critical Care State of the Art. Soc Crit Care Med.*, Vol 13. 1992, pp.420:425.

- 178 K) Cerra FB, Santilli SM: Understanding multiple organ failure syndrome. *Hosp Phys* 1990; 10(22):52.
- 178 I) Buchman TG, Cabin DE, Porter J, et al: Molecular biology of Circulatory Shock I. Changes in Hepatic gene expression consequent to circulatory shock and resuscitation. *Surg* 1989; 106 (2): 283.
- 178 m) DeMaio A, Buchman TG, Molecular Biology of circulatory shock. IV. Translation and secretion of HepG2 cell proteins are independently attenuated during heat shock. *Circ Shock* 1991; 34(3):329.
- 178 n) Landmann R, Zimmerelli W, Sansanao S, et al: increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram negative septic shock. *J Infect Dis* 171:639,1995.
- 178ñ.-Martich GC, Boujokos AJ, Suffredini AF, Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 1993;187:403-416.
- 178º.-Lbelda SM, Smith CW, Warul PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-512.
- 179.-Sussman MS, Oxygen Free Radicals En: fry DE, Multiple system organ failure. Ed Mosby 1992 P:143.
- 179ª.- Writht SP, CD14 an innate recognition of bacteria. *J Immunol* 1995; 155:6-8.
- 179b.- Goppert TD, Whitehurst CE, Thompson P. LPS signals activation of TNF biosynthesis through RAS/RAF-1/MEK/MAPK pathway. *Molecular Medicine* 1994; 1:93-103.
- 179c.-Han J, Lee JD, Bibbs LA., MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994;265: 808-811.
- 179d.- Weiss J, Elsbach P, Olsson L. Purification and characterization of a potent bactericidal and membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1978;253;8:2664-2672.
- 179e.-Beamer LJ, Carroll SF, Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2.4 angstrom resolution. *Science* 1997; 276: 1861-1864.
- 179f.-Gazzano-SantoroH, Parent JB, Grinna L. High affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein on a recombinant amino-terminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1992;60:4754-4761.
- 179g.-Appelmeik BJ, An Y-Q, Thijs BG. Recombinant human bactericidal/permeability-increasing protein(rBP123) is a universal lipopolysaccharide-binding ligand. *Infect Immunol* 1994;62:33564-3567.
- 179h.-Marra MN, Wilde CG, Griffiths JE. Bactericidal/permeability-increasing protein has endotoxin-neutralizing activity. *J Immunol* 1990; 144:662-666.
- 179i.-Dentener MA, Von Asmuth EJU, Francot GJM. Antagonistic effects of lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein on

lipopolysaccharide-induced cytokine release by mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1993;151:4258-4265.

179j.-Dahlberg PS, Acton RD, Battafarano RRJ. A novel endotoxin antagonist attenuates tumor necrosis factor alfa secretion. *J Surg Res* 1996;633:44-48.

179K.-Arditi M, Zhou J, Huang SH. Bactericidal/permeability-increasing protein protects vascular endothelial cells from lipopolysaccharide-induced activation and injury. *Infect Immun* 1994;62:33930-3936.

179L.-Levy O, Ooi CE, Weiss J. Individual and synergistic effects of rabbit granulocyte proteins on *Escherichia coli*. *J Clin Invest* 1994; 94:672-682.

179m.-Weiss J, Elsbach P, Shu C. Human bactericidal/permeability increasing protein and a recombinant NH₂-terminal fragment cause killing of serum-resistant gram negative bacteria in whole blood and inhibit tumor necrosis factor release induced by bacteria. *J Clin Invest* 1992;90:1122-1130.

180.-Sathorn PA, Powis G, Free Radicals in medicine: Chemecal nature and biologic reactions. *Mayo clinic Proc* 1988;62:338-389.

180^a.-Kusunoki T, Hailman E, Juan TSC. Molecules from staphylococcus aureus that bind CD14 and stimulate innate immune responses. *J Exp Med* 1995; 182:1673-1682.

180b.-Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280-1283.

180c.-Cauwels A, Wan E, leismann M. Coexistence of CD14-dependent and independent pathways for stimulation of human monocytes by Gram-positive bacteria. *Infect Immun* 1997;65:3255-3260.

180d.- Murphy K, Haudek S, Thompson M, Giroir B: Molecular biology of septic shock. *New Horizons* 1988;6:181-193.

181.-Domandy TL, Free radical reactions in biological system. *Ann R. Coll Surg Engl* 1980;62:188-194.

181^a.- Schwartz B, Complejo de antígenos leucocitario y de histocompatibilidad mayor humanos. En: Regueiro J, López C. *Inmunología, Biología y patología del sistema inmune*. Ed Panamericana, Madrid 1997, p.p 47-63.

181b.- Taylor C. The human leukocyte antigen (HLA) system and nomenclature. En: Morris P. *Didney Trasplantation*, 4ta Ed Saunders Co. Oxford, 1994 p.p 542-549.

181c.-Bendtzen K, Morling N, Fomsgaard A. Association between HLA-DR2 and production of tumor necrosis factor alfa and interleukin 1 by mononuclear cels activated by lipopolysaccharide. *Scand J Immunol* 1985;28:599-606.

181d.- Molving J, Back L, Christensen P. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin-1 tumor necrosis factor alfa and protaglandin E shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol* 1988;27:705-716.

181e.- Derkx BHF, Bruin KF, Jongeneel CV. Familial differences in endotoxin-induced TNF release in whole blood and peripheral blood monuclear cells in vitro: relationship to HLA-haplotype and TNF gene polymorphsm. En: *Endotixn Responsiveness in Humans*. Bruin KF Ed. Amsterdam, Thesis Publishers 1994 p.p51-64.

181f.- Wilson AG, de Vries N, Pociot F. Allelic polymorphsm within the human tumor necrosis factor alfa promoter region is strongly associated with HLA A1, B8 y DR3 alleles. *J Exp Med* 1993;177:557-560.

181g.- Brinkman BM, Kaijzel EL, Hutzinga TWJ. Detection of a C-insertion polymorphism within the human tumor necrosis factor alfa (TNF alfa). *Hum Gene* 1995;96:493.

181h.- Jongeneel CV, Briant L, udalova IA. Extensive genetic polymorphism in the human tumor necrosis factor region to extended HLA haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:9719-9712.

181i.- Udalova IA, Nedoospasov SA, Webb GC. Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markes. *Genomics* 1993; 16:180-186.

181j.- Pociot F, D' Alfonso S, Compasso S. Functional analysis of a nw polymorphism in th human TNF alfa gene promoter. *Scand J Immunol* 1995; 42:501-504.

181L.- Pociot F, Briant L, Jongennee CV. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major hitocompatibility complex alleles with the secretion of TNF alfa and TNF beta by human mononuclear cells: A possible link to insuli-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993;23:224-231.

181K.- Stuber F, Peterson M, Bokelmann F. A genomic polymorphism within the TNF locus influences plasma TNF alfa concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24:381-384.

181m.- McGuire W, Hills AVS, Allsopp CEM. Varitation in the TNF alfa promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994; 371:508-511.

181n.- Stuber F, Udalova IA, Book M. 308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibilty of the human TNF promoter. *J Inflamm* 1996; 46::42-50.

181ñ.- Wilson AG, Symons JA, Mc Dowell TL. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alfa promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3195-3199.

181º.- Williams G, brown T, Becker L. Cytokine-induced expression of nitric oxide synthase in C2C12 skeletal muscle myocytes. *Am J Physiol* 1994; 267:1020-1025.

181p.- Wallach D. Cell death induction by TNF: A matter of self control. *Trends Bio9chem Sci* 1997;22:107-110.

181q.- Hsu, Shu HB, Pan MG. TRADD-TRAF2 and TRADD- FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell* 1996;;84:299-308.

- 181r.-Rolfe M, Chiu MI, Pagano M. The ubiquitin-mediated proteolytic pathway as a therapeutic area. *J Mol Med* 1997;75:5-17.
- 181s.- Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:141-179.
- 181t.-Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF- κ B. *Ann Rev Cell Biol* 1994;10:405-455.
- 182.-Taube N, Mechanisms of oxidation with oxygen. *J Gen Physiol* 49;1965:29-50.
- 182^a.-Cohen J. Apoptosis: el proceso fisiológico de muerte celular. *Hosp Pract* 1994;3: 439-438.
- 182b.-Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GH. A novel domain within the 55kd TNF receptor signals cell death. *Cell* 1993;74:845-853.
- 182c.- Enari M, Hug H, Nagata S. Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature* 1995;375:78-81.
- 182d.-Ware CF, VanArsdale S, VanArsdale TL. Apoptosis mediated by the TNF-related cytokine and receptor families. *J Cell Biochem* 1996;60:47-55.
- 182e.-Tartaglia LA, Rothe M, Hu YF. Tumor necrosis factor's cytotoxic activity is signaled by the p55 TNF receptor. *Cell* 1993;73:213-216.
- 182f.-Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267:11456-1462.
- 182g.- Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF- κ B or die? *Curr Biol* 1997;7:94-96.
- 182h.- Beg AA, Sha WC, Bronson RT. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- κ B. *Nature* 1995; 376:167-170.
- 182i.-Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T. Suppression of TNF alpha induced apoptosis by NF- κ B. *Science* 1996;274:787-789.
- 182k.-Barinaga M. Life-death balance within the cell. *Science* 1996; 274:724.
- 182L.- Bonfoco E, Krainc D, Ankarcona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7162-6.
- 182m.- Edwards AD, Yue X, Squier MV. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1193-9.
- 182n.- Mehmet H, Edwards AD. Hypoxia, ischaemia, and apoptosis. *Arch Dis Child* 1996;75:73-75.
- 182ñ.-McConkey DI, Orrenius S. Signal transduction pathways to apoptosis. *Trends Cell Biol* 1994;4:370-5.
- 182^o.-Lazebnik Ya, Kaufmann SH, Desnoyers S, Poirier GG, Earnshaw WC. Cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE. *Nature* 1994;371:346-7.
- 182p.- Wyllie AH, Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284:555-6.
- 183.-Pryor WA, Free radicals biology: Xenobiotics, cancer and aging *Ann New York Acad Sci USA* 1982;393:1-22.
- 183^a.- DeMeester SL, Qiu Y, Buchman TG, Hotchkiss RS, Dunningan K, Karl IE, Cobb JP. Nitric oxide inhibits stress-induced endothelial cell apoptosis. *Crit Care Med* 1998;26:1470-1.
- 183b.- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-6.
- 183c.-Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 281;1309-12.
- 183d.-Mehmet H, Edwards AD. Hypoxia, ischaemia and apoptosis. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 1996;75:73-5.

184.-Mc Cord JM, Fridovich J, The reduction of cytochrome ~~by milk~~, xanthine oxidase J Biol Chem 1968;243:5753-5760.

185.-Boveris A. Mitochondrial production of superoxide radical and hydrogen peroxide in tissue hypoxia and ischemia. En: Reivich M, Coarn R, Lahiri S, Advanced in experimental medicine and biology. Vol 78 Ed Plenum Press New York, 1977, P.67-82.

186.Fredovich J, Superoxide radical, and endogenous toxicant Ann Rev Pharmacol Toxicol 1985;23:239-257.

187.-Haeliwell B, Gutterieadge JM, Oxygen toxicity, oxygen radical, transition metals and disease. Biochem J 1984;219:1-4.

188.-Pryor WA, Oxy-radicals and related species: Their formation, lifetimes and reactions. Annv Rev Physcal 1986;48:657-667.

189.-Gutteridge JM, Lipid peroxidation: some problems and concepts in oxygen radicals and tissue injury. Haeliwell B, Ed Bethesda, Am Soc Exp Biol 1988 P.9-19.

190.-Weiss SJ, Tissue destruction by neutrophils N Engl J Med 1989;310:365-376.

190^a.- Weikert L, Gordon B, Pharmacotherapy of sepsis Clin Chest Med 1996;17:289-294.

191.-Babior BM, Curmutt JT, Okamura N, The respiratory burst, oxidase of the human neutrophil, in oxygen radicals and tissue injury. Halliwell B, Ed. Bethesda, Am Soc Exp Biol 1988 P.43-48.

192.-Klebanoff SJ, Phagocytic Cells: Products of oxygen metabolism in inflammation, basic principales and clinical correlates. Gallin JI, Goldstein-Snydeman R, Raven Press New York 1988, P.391-444.

193.-Saito H, Hayakiwa T, Sui Y, Shida T, Effect of human interferon on different functions of human neutrophils and eosinophils. Int Archs Allergy Appl Innmun 1987;82:133-140.

194.-Smith RJ, Bowman RJ, Idsen SS, Stimulation of the human neutrophil superoxide among-generating system with 1-O-Hexadecyl octadecyl 2 acetyl SN, Gliceril 3-Phosphorylcoline. Biochem Pharmacol 1984;33:973-978

195.-Sumimoto H, Takeshige K, Minkami S, Superoxide production in human polymorphonuclear. Leukocytes stimulated by leukotriene B₄: Bioch Bioph Acta 803:271-177.

196.-Southorn PA, Powis G, Free Radicals in medicine II involvement in human disease. Mayo Clin Proc 1988; 63:390-408.

197.-Sovich P, Proux M, Radicales libres y lesiones multisistemicas En: Mancebo AN, Benito S, Shock y fallo multiorgánico, Springer-Verlag- Iberica, Barcelona 1992, P.18-19.

198.-Klebanoff SJ, Oxygen metabolism and toxic properties of the phagocytes. Ann Intern Med 1980;93:480-484.

- 199.-Palmer R, Ferrige A, Moncada S, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1988;327:524-526.
- 200.-Moncada S, Radoski NW, Palmer R, Endothelium derived relaxing factor identification and nitric oxide and role in the control vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 1988;37:2495-2501.
- 201.-Nathan CF, Stuehr DJ, Does endothelium-derived, nitric oxide have a role in cytokine induced hypotension. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:726-778.
- 202.-Stuehr DJ, Fasehun OA, Kwon NS, Gross SS, Gonzalez J, Nathan CF, Inhibition macrophage and endothelial cell nitric oxide synthetasa by diphenyl enelodonium and its analogues. *Faseb.J.*1991;5:98-103.
- 203.-Moncada S, Palmer R., Higgs EA, Biosynthesis of nitric oxide from L - Arginine a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709-1715.
- 204.-Bekman JS, Ischemic injury mediator. *Nature* 1990;345:27-28.
- 205.-Dustins GJ, Higgs EA, Mac Donald PS, Moncada S, The endogenous nitrovasodilatador produced by the vascular endothelium. *Aust N.Z.J.Med* 1989;19:493-498.
- 206.-Gomez JJ, Salgado A, Mowelle M, Cruz MM, Nitric oxide pathway in endotoxalmic and human septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:253-254.
- 206^a.- J. Marshall. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS). En: *Clinical Trials for the treatment of sepsis*. Springer-verlag, Germany 1995:122-138.
- 207.-Amezcuca JL, Souza BM, De Moncada S, Nitric oxid synthesisid from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1989;97:1119-1124.
- 208.-Gardiner S, Central of regional blood flow by endothelium derived nitric oxide, hypertension 1990;15:486-492.
- 209.-Vidal MJ, Romero JC, Vanyoutte PM, Endothelium derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol* 1988;149:401-402.
- 210.-Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S, The role of nitric oxide and CGMP in platelet adhesion to cardiovascular endothelium. *Biochem Bioph Res Comm* 1987;148:1482-1489.
- 211.-Fridovcccich J, The biology of oxigen radicals general concepts in oxigem radicls and tissue injury. Halliwell B.Ed: Bethesda. Am.Soc.Expo.Biol.P.P.1-5C 1988.
- 211^a.- Lorente Ja, Landín L, Deres E. Role of of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit care Med* 1993, 21: 759-767.

- 211b.- Martín CM, Sibbald WJ, Modulation of hemodynamics and organ blood flow by nitric oxide synthetase inhibition is not altered in normotensive, septic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1539-1544.
- 212.-Markluna S, CHolme E, Hellener L, Superoxide dismutase in intro celular fluids. *Clin Chim Acta* 1982;126:41-51.
- 212^a.- Doughty L, Carcillo J, Kaplan S, Janosky J. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:157-162.
- 213.-Aust SD, Sources in Iron for lipid peroxidation in biological systems in oxygen radicals and tissue injury. Halliwell B, Ed Bethesda, Am Soc Exp Biol 1988, P.27-33.
- 213^a.- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD. Negatibve inotropic effects of citokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-389.
- 214.- Tappel AL, Vitamin E:An the biological lipid antioxidant. *Vitamin Hormones* 1962;20:493-510.
- 214a.-Chitock D, Russel A. Oxygen delivery and consumption during sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17:263-278.
- 215.-Adkinson D, Hollworth MF, Benoit JN, Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol Scand* 1986;120:101-108.
- 215^a.- Manger A, Sclarovsky S, Wurtzel M. Isquemia and reperfusion during intermittent coronary occlusion in man. Studies of electrocardiographic and CPK release. *Chest* 1991; 99: 386-392.
- 215b.- Fredman G, Backer D, Shahla M, Vincent J. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Car med* 1998; 24: 118-123.
- 216.-Vasko KA, Dewall RA, Riley AM, Effect of allopurinol in renal ischemia. *Surgery* 1972;71:787-790.
- 216^a.- Faber JL, Chein KR, Mittnacht S. The pathogenesis or irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981; 102:271-281.
- 217.-Bakier GL, Corry RJ, Oxygen free radicals induced damage in kidney subjected to warm ischemia and reperfusion. Protective effects of superoxide dismutase. *Ann Surg* 1985;202:628-641.
- 217^a.- Weissman C, Kemper M The oxygen uptake- oxygen delivery relationship during ICU interventions. *Chest* 1991;99:430-435.
- 218.-Nanning AS, Coltort DJ, Hearse DJ, Ischemia and reperfusion induced arrytmias in the rat: effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol in complex coronary bypass. *Surgery J Am Coll Cardiol* 1990;15:202.
- 218^a.- Reinhart K, Bloos F, Konig F, Bredle D, Hannemann L. Reversible decreases of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest* 1991; 99: 690-694.

219.-Karthuis RJ, Grishan MB, Granger DN, Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle *Am J Physiol* 1988;254: 823-827.

219^a.- Reinhart K, Ghannemann L, Kuss B. Optimal oxygen delivery in critically ill patients. *Int Care Med* 1990; 16: 149-155.

220.-Till GO, Beauchanp C, Menapare D, Oxygen radical dependent lung damage following thermal injury of rat skin. *J Trauma* 1983;23:269-277.

220^a.- Piantados CA, Zhang J. Mitochondrial generation of reactive oxygen species after brain ischemia in the rat. *Stroke* 1996;27:327-332

220b.- Flower F, Zimmerman J. Reactive oxygen species in the cellular pathophysiology of shock. *New Horiz* 1998;6:169-180.

221.-Ward PA, Till GO, Hatherill JR, Systemic complement activation lung injury and products of lipid peroxidation. *J Clin Invest* 1985;76:517-527.

221^a.- Weinbroum A, nielsen VG, Tan S. Liver ischemia rperfusion increases pulmonary permeability in fat: role of circulating xanthine oxidase *Am J physiol* 1995; 2688::6988-6996.

221b .- Nielezen VG, Tan S, Weinbroum A. Lung injury after hepatoeneteric ischemia-reperfusion: role of xanthine oxidase. *Am J Respir crit Care Med* 1996; 154:1364-1369.

222.-Grisham MB, Everse J, Janessen HF, Endotoxemia and neutrophil activation in vivo. *Am J Physiol* 1988;254:1017-1022.

222^a.- Shen W, Hintza Th; Wolin MS: Nitrick oxide. An important signaling mechanism between vascular endothelium and parenchymal cells in the regulator of oxygen consumption. *Circulation* 1995; 92: 3505-3512.

222b.- Zingerelli B, Day Bj, Crapu JD. The potential role of peroxyntirite in the vascular contractile and celular energetic failure in endotoxic shock. *Br J Pharmacol* 1997; 120:259-267.

223.-Tate RM, Moris HG, Schorocder MR, Oxygen metabolites estimulates thromboxane production and vasoconstriction in isoleted saline perfused rabbit. *Lung J Clin Invest* 1984;74:608-613.

223^a.- Columbano A: cell deth: Current difficulties in discriminating apoptosis from necrosis in the context of pathological processes in vivo. *J Cell biochem* 1995;58:181-190.

223b.- Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE. Calcium ions and oxidative cel injury. *Ann Neurol* 1992;32 :533-542.

224.-Horton AA, Fainchurs TS, Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit Res Toxicol* 1987;18:27-79.

224^a.- Murakami H, Nakao A, Kishimoto W, Detection of O2- generation end neutrophil accumulation in rat lungs after acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1995,118 (3):547-554.

225.-Takala J, Keinanem O, Measurment of gas exchange in intensive care: Laboratory and clinical validation of new device. *Crit Car Med* 1989;17:1041.

225^a.- Wegner CD, Wolyniec W; LaPlante A, Intercellular adhesion molecule-1 contributes to pulmonary oxygen toxicity in mice: role of leuckocytes revised. *Lung* 1992; 170:267-279.

226.-Lassen NA, Munck O, Thaysen JH, Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta Physiol Scand* 1990;51:371-384.

226^a.-Horowitz S, Mantell oxygen radicals in sepsis, acute lung injury, and multiple organ failure. En: *Sepsis and multiorgan failure*. Williams and Wilkins, Baltimore Maryland; 1997:139-151.

227.-Sansel RW, Cherqui D, Pietrabissa A, Sanders NM, Enmona JC Shumacker PT, The limits of oxygen extraction in the isolated canine liver. *J Appl Physiol* 1991;70:186-193.

228.- Weiner DA. Normal hemodynamic ventilatory and metabolic reponse to exercise. *Arch Int Med* 1983;143:2173-2175.

228a.- Baliga R, Ueda N, Shan S. Increase in bleomycin detectable iron in ischemia/reperfusion injury to rat kidneys. *Biochem J* 1993; 291:901-905.

229.-Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP, Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65:1213-1223.

230.-Boyd O, Grounds M, Bennett D, The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in critical ill postoperative patients is mimicked by variation in sedation. *Chest* 1992;101:1619-1624.

231.-Roncco JJ, Fenawicck JC, Tweedale MG, Identification of critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and non septic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.

232.-Bakker J, Principles of oxygen transport and oxygen Uptake Department of intensive care Apeldoorn Netherlands En: *Tissue oxygen delivery in the critically ill*. 1996 No 2.FALTA LIBRO.

233.-Nelson DP, Sansel RN, Wood LD, Shumacker PT, Pathological supply dependency of systemic and intestinal O₂ uptake endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;64:2410-2419.

234.-Hollenberg SM, Cunnion RE, Parrillo JE, The effector tumor necrosis factor on vascular smooth muscle. *Chest* 1991;100:1133-1137.

235.-Meyer J, Traber LD, Nelson S, Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol*. 1992;73:334-328.

236.-Bakker J, Coffenits M, Leon M, Gris P, Vincent J, Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-962.

237.-Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Falk JL, Oxygen delivery and consumption in patient with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:26-28.

238.-Raurich JM, Ibanes J, Transporte de oxígeno y consumo de oxígeno en el fallo multiorganico En: Mancebo AN, Benito S, Shock y fallo multiorganico. Ed Springer-Verlag-Iberica Barcelona 1992, P.160-175.

239.-Cain SN, Oxigen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia J Appl Physiol 1977;42:228-234.

240.-Adams RP, Dilelman LA, Cain SM, A critical value for O2 transport in the rat. J Appl Physiol 1982;53:660-664.

241.-Pepe PE, Culuer BH, Independently measured oxygen consumption during reduction of oxygen delivery by positive and expiratory pressure. Am Rev Resp Dis 1985;132:788-792.

242.-Meadow WL, Rudinsky BF, Effects of dextran infusion on cardiac output, oxygen delivery and oxygen utilization in piglets during the first month of life. Crit Care Med 1990;18:980-984.

243.-Komatsu T, Shibusani K, Okamoto K, Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary Bypass Crit Care Med 1987;15:194-197.

244.-Chittocck DR, Russell JA, Oxygen delivery and consumption during sepsis Clin Chest Med 1996;17:263-267.

245.-Nelson D, Beyer C, Samsel R, Pathologic supply dependence of systemic and intestinal O2 uptake during bacteremia in dog J Appl Physiol 1987;63:1487-1489.

246.-Shoemaker W, Appel P, Kram H, Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risks patients. Chest 1988; 94:1176-1186.

247.-Daneck S, Lynch J, The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome Am Rev Respir Dis 1980;122:387-39.

248.-De Backer D, Morain J, Berre J, Effects of dobutamine on oxygen consumption in septic patients:Diarectus indirect deterninations.Am J Resp Crit Car Med 1994;150:95-100.

249.-Clarke C, Edwards J, Nightingale P, Persistence of supply dependency of oxygen uptake at high levels of delivery in adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1991;19:497-502.

250.-Shoemaker W, Appel P, Krem H, Comparison of hemodynamic and oxygen transport effect of dopamine and dobutamine in critical ill surgical patients. Chest 1989;6:120-126.

251.-Shoemaker N, Appel P, kram H, Prospective trial of supranormal values of survivors an therapeutic goals in high risk patients Chest 1988;94:1176-1186.

- 252.-Tuschmidt J, Fried J, Swinney R, Early hemodynamic correlations of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:719-723.
- 253.-Boya O, Grounds R, Bennett E, A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. *JAMA* 1993;270:2699-2707.
- 254.-Flemming A, Bishop M, Shoemaker W, Prospective trial of supranormal values of goals of resuscitation in severe trauma *Arch Surg* 1992;127:1175-1181.
- 255.-Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, A trial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-1032.
- 256.-Kelly K, Does increasing oxygen delivery improve outcomes? Yes: Controversy in critical care medicine. *Crit Care Clin* 1996;12:635-638.
- 257.-Tuschmidt J, Friend J, Swiney R, Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:719-723.
- 258.-Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RV, The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Res Dis* 1986;134:873.
- 259.-Hankeln K, Gronmeyer R, Held A, Use of continuous non-invasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiologies. *Crit Care Med* 1991;19:642.
- 260.-Mihale Y, Levy M, Smith P, Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:830.
- 261.-Steltzer H, Krafft P, Fridrich P, Right ventricular function and oxygen transport in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994;49:1039.
- 262.-Chopin C, Vallet B, Mendaoui H, Relation entre l'oxygene transporte et consomme au cours des etats septique. *Chirurgie* 1992;118:621.
- 263.-Fleming P, Bishop M, Shoemaker W, Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma *Arch Surg* 1992;127:1175.
- 264.-Giunta F, Brandi LS, Mazzotti T, The relationships between oxygen delivery and consumption and continuous mixed venous oximetry are predictive parameters in septic shock. In: Erdman W, Bruley DF, Oxygen transport to tissue. Vol XIV Plenum Press New York 1992, P.813.
- 265.-Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012.

266.-Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:1267.

267.-Ronco JJ, Fenwick JC, Does increasing oxygen delivery improve outcome in the critically ill: *NO Crit Care Med* 1996;12:

268.-Bihari D, Smithies M, Gimsom A, The effect of vasodilatation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl Med* 1987; 317:397-403.

269.-Fenwick JC, Dodek PM, Ronco JJ, Increased concentration of plasma lactate tients with the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1990; 5:81-86.

270.-Vicent JL, Roman A, De Backer D, Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:2-7.

271.-Nelson DP, Samsel RW, Wood L, Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;64:2410-2419.

272.-Phang PT, Cunningham F, Ronco JJ, Mathematical coupling explains dependece of oxygen consumption on oxygen delivery in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:318-323.

273.-Ronco JJ, Phang PT, Validation of an indirect calorimeter to measure oxygen consumption in critically ill patients. *J Crit Care* 1991;6:36-41.

274.-Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Indentification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.

275.-Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in patients who have sepsis and normal or increased concentration of arterial plasma lactate. *Am Rev Resp Dis* 1993;147:25-31.

276.-Hanique G, Dugernier T, Laterre PF, Significance of pathologic oxygen supply depedency in critically ill patients: Comparison between measured and calculated methods. *Intensive Care Med* 1994;20:12-18.

277.-Manthous CA, Schoemaker PT, Pohlman A, Absence of supply dependence of oxygen consumption in patients with septic shock. *J Crit Care* 1993;8:203-211.

278.-Mira JP, Fabre JE, Baigorri F, Lack of supply dependency in patients with severe sepsis. *Chest* 1994;106:1524-1531.

279.-Ruza FD, Calorimetria indirecta en el nino criticamente enfermo: Libro de resumenes. 3d Congreso Latino Americano de emergencia y cuidados intensivos pediatricos. Sep 1997 Viña del Mar Chile. P.49-51.

280.-Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1992; 330:1717-1722.

281.-Doglio G, Pusajo J, Egurrola M, Gastric intramucosal pH as a prognosis index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:1037-1040.

282.-Dantzker DR, The gastrointestinal tract. The canary of body? *JAMA* 1993;270:1247-1248.

283.-Fenwick JC, Mac Donald DB, Woodhurst E, Hyperventilation induces cerebral ischemia in patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1995;12:412.

284.-Gutierrez G, Bismar H, Dantzker D, Comparison of gastric intramucosal pH to measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20:451-457.

285.-Gutierrez G:Palizas F:Doglio G,et al:Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients.*Lancet* 339:195-199,1992.

286.-Marik PE, Gastric intramucosal pH a better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-230.

286^a.- Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-451.

287.-Maynard N, Bihari D, Beale R, Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-1210.

287^a.- Apolone G, Lemaire f, Blanch L, Fagon J, Foex P, Hedenstierna G, morel D, Parsons P, Pesenti A, Ramsay G, Simbruner G, Slutsky S. 7rd European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue Hypoxia, how to detect, how to correct, how to prevent

288.-

288^a.- Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, Martínez-Azagra A, García-Teresa M, Ruiz Lopez M. Pronostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998;26:1123-1127.

289.-Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:387-395.

290.-Ruza FD, Tonometria gástrica. Libro de resúmenes. 3^o Congreso Latino americano de emergencia y cuidados intensivos pediátricos, Septiembre de 1997.Vina del Mar,Chile P.P.43-45.

291.-Gutierrez G, Brown SD, Gastric tonometry: A monitoring modality in the intensive care unit. *J Intens Care Med* 1995;10:34-44.

292.-Icavatury RR, Simon RJ, Hacvriliak D, Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: A prospective, randomized study. *J Trauma* 1995; 39:128-134.

292^a.- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahan R, Vincent J. Serial blood lactate levels can

predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171: 221-226.

293^a.- Mizock B, Falk J. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20:80.

293.-Euardo G.R:Marquez E.L: Sindrome de falla organica multiple:correlacion entre la mortalidad y el Criterio modificado de falla organica multiple.

294.-Wilkinson DJ, Murray M, Pollack DM, Rittiman EU, Glass NL, Outcome of pediatric patient with multiple organ system failure.*Crit Care Med* 1986;14:271-274.

294^a.- Lieberman J, Marks W, Cohn S; Russell J, Woode L, Sacchetti J, Fischer B, Moller B, Burns G. Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1998; 45: 900-906.

295.-Knaus WA, Harrell FE, Fisher CJ, The clinical evaluation of new drugs for sepsis: A prospective study design based on survival analysis. *JAMA* 1993;270:1233-1241.

295^a.- Pinilla J, Hayes P, Laverty W, Arnold C The C reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery* 1998; 124:799-806

296.-Feinstein AR, Josephy BR, Wells CK, Scientific and clinical problems in indexes of functional disability. *Ann Intern Med.* 1986;105:413-420.

296^a.- Krafte-Jacobs B, Brill R. Increased circulating thrombo,modulin in children with septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 933-938.

297.-Rothstein J: Pediatrics intensive care factors that influence outcome *Crit Care* 1982,10:pag

298.-Cruz GE, Indice pronostico de mortalidad en pacientes pediatricos. Tesis Nacional Autonoma de Mexico Facultad de Mediccina Division de Estudios de Posgrado 1993.

299.-Lule MM, Valoracion de la distensibilidad pulmonar como predictor de destete ventilatorio en el paciente pediatrico.

300.-Garcia G, Sindrome de falla organica multipla Correlacion entre indice de inetrvcencion terapeutica ITT en pediatria.

301.-Apache II:Score and mortality in respiratory failure *Crit.Care CL.* 1985.

301^a.- Vincent J, Moreno R, Takala J, Williats S. De Mendonca A. Bruining H, Reinhart H, Suter P. Thijs L. The SOFA (sepsis- related Organ failure assessment). Scorem to describe organ dysfunction/failure. *Int Care Med* 1996; 22:707-710.

301b.-Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, Sprung Ch, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800.

302.-Sibbald: Lesion pulmonar aguda en shock septico Clinica de Terapia Intensiva.1990,vol.5c pag, 109-199.

302^a.- Oda S, Hirasawa H, Sugai T, Shiga H, Matsuda K, Ueno H. Cellular injury score for multiple organ failure severity scoring system. J Trauma 1998; 42: 304-311.

303.-Wilkinson JD, Murray M, Pollack U, Buttman F; Glass F, Rimoth Y, Outcome of patient with multiple organ system failure. Crit Care Med 14(4);271-4 1986.

304.-Suarez GS, Robles AJ, Uso de bioimpedanciometria en pacientes pediatrios. Memorias; Congreso Latino Americano de Cuidados Intensivos Pediatricos, Sept 1997. Vina del Mar Chile.

305.-Sramek BB, Valenta J, Biomechanics of the cardiovascular system, Czech technical University Press, publishers, Zikova 4, Prague, Czech Republic 1995; p.p.209.

306.-Pollack MM, Ruttiman VE, Getson PR, Pediatric risk of mortality (PRISM) Score. Crit Care Med 1988;16:1110-1116.

307.-Proox F, Gauthier M, Nadeu D, Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med 199;22;1994.

308.-Marshall JC, Cook DJ, Christonun V, Multiple organ dysfunction score: A relieble descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23:

309.-Murray M, Pollack M, Pediatric risk of mortality (PRISM)score. Crit Care Med 1988; 16: 1111

310.-Becker RB, Zimmerman JE, ICU scoring systems allow prediction of patient outcomes and comparison of ICU performance Crit Care Med 1996;12:503.

310^a.- Zimmerman J, William K, Douglas W, Xiaolu S, Hakim R, Nystrom P. A comparison of risks and autcomes for patientes with organ system failure: 1982-1990. Crit Care Med 1996;24: 1633-1641.

311.-Shoemaker WC, Appel PL, Tissue oxygen debt as a determenant of lethal and nonlethal postoprative organ failure. Crit Care Med. 1988;16:1117.

311^a.- Talmor M, Hydo L, Barie P Relationship of systemic inflamatory reponse syndrome to organ dysfunction, length of stay and mortality in critical surgical illiness: effect of intensive care unit resuscitation. Arch Surg 1999; 134: 81-87.

312.-Sherck J, Clayton HS, ICU scoring systems do not allow prediction of patients outcomes or comparison of ICU performance Crit Car Med 1996;12:515-517.

312^a.-Brun -Buisson C, Doyon F, Carlet J. Incidence, riesgo, factores y pronostico de la sepsis severa y choque septico en adultos. Un estudio multicentrico, prospectivo en unidades de terapia intensiva. JAMA 1995;274: 968-974.

313.-Rothstein P, Jhonson P, Pediatric intensive care, factors that influence outcome. Crit Care Med 1982;10:34-37.

- 313^a.- Dereeper E, Ciardelli R, Vincent JL. Fatal outcome after polytrauma:multiple organ failure or cerebral damage? Resuscitation 1998;36:15-18
- 314.-Yeh ST, Pollack MM, Holbrook RP Assesment of pediatric intensive care application of the therapeutic intervention scoring system. Crit Care Med 1992;20:497-500.
- 314^a.- Nielsen D, Sellgren J, Ricksten S Quality of life after cardiac surgery complicated by multiple organ failure. Crit Care Med 1997;25:52-57
- 315.-Moore FA, Moore EE, Jones TD, TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. J Trauma 1989;29:916-923.
- 316.-Moore E, Jones TN, Benefits of immediate enteral feeding after. Cytokine Network 1992;2(Suppl 3):248-253.
- 317.- Lopez F, Abizanda R, Valle F. Hemofiltracion arteriovenosa continua fundamento y aplicaci3n. Med Intensiva 1989;13:177-184.
- 318.- Norton L, Does drainage of intraabdominal pus reverse multiple organ failure? Am J Surg 1985;301:1225-1230.
- 318^a.-Bennet V, Brachman PS. Hospital Infections Ed 3ra. Little Brown, Boston 1992, pp.150.
- 319.- Ziegler E, Fischer C, Sprung C. Treatment of gram negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia Coli. N Engl J Med 1982;307:1225-1230
- 319^a.-Stevens DL, Invasive group A streptococcus infections. Clin Infect Dis 1992;14:2-13.
- 320.- Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL. Treatment of gram negative bacteremia and septic shock with HA-IA human monoclonal antibody against endotoxin. N Engl J Med 1991;324:429-436
- 321a.- Bartlett JG, MundyLM Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-1624.
- 322.- Carlo JV, Dudley T, Sherbotie JR; Kaplan BS, Costarino AT. Continuous arteriovenous hemofiltration/dialysis improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ system failure. Crit Care Med 1990;18:822-826.
- 322^a.- Cunha BA. The antibiotic treatment of community acquired atypical and nosocomial pneumonias. Med Clin North Am 1995;79:581-597.
- 323.- Corneli HM, Evaluation treatment and transport of pediatric patient with shock. Pediatr Clin N Am 1993;40:303-319.
- 323^a.- Falagas M, Gorbach S. Clindamycin and metronidazole. Med Clin North Am 1995;79:581-597.

324.- Hackabarth R, Sarnaik A, Meert K, Deshmuckt D, Arciniegase D. Changes in plasma fibronectin in children after elective repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:125-130.

324^a.- Sawyer M, Dunn D. Antimicrobial therapy of intrabdominal sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1992;6: 545-570.

325.- Fischer G, Immunoglobulin therapy in older infants and children. *Infect Dis Clin North Am* 1992;6:97-116.

325^a.- Muscher D, Mc Kenzie S. Infectious due to *Staphylococcus aureus*. *Medicine* 1977;56:383-408.

326.- Calandra T, Baum G, Glauser P, Anti-lipopolysaccharide and anti-tumor necrosis factor/chaquetina antibodies for the treatment of gram- negative bacteremia and septic shock. *Prog Clin Biol Res.* 1991;367:162-169.

326^a.- Awanda A, Van Der Auwera P, Meunier F. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;6:677-689.

327.- Moller A, Emling F, Blohm D, Monoclonal antibodies to human tumor necrosis factor-alpha: in vitro and in vivo application. *Citokine* 1990;;2: 162-169.

328.- Bodmer M. The generation and preclinical testing of CDP571: A humanized anti TNF alpha antibody for therapeutic use. *Abst Eur Cytokine Net* 1992;2:248.

329.- Khno T, Brewer M, Baker S. A second tumor necrosis factor receptor gene product can shed a naturally occurring tumor necrosis factor inhibitor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 88: 8331-8335.

330.-Ashkenazi A, Marsters SA, Capon DJ, Protection against endotoxic shock by a tumor necrosis factor receptor immunoadhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10535-10539.

331.-Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, An interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990;348:550-552.

329.-Khno T,Brewer MT, Baker SA. A second tumor necrosis factor receptor gene product can shed a naturally occurring tumor necrosis factor inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87; 8331-8335

332.-Fisher CJ, Opal SM, Francois J, Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:318-327.

333.-Nowak-Gotttl U, Groll A, Treatment of disseminated intravascular coagulation with antithrombin III concentrate in children with verified infection:

334.-Moldawer LL, Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 1994; 22.

335.-Roger CB, Balk RA, Franl BC, Definitions for sepsis, and organ failure and guidelines por the use of innovative therapies in sepsis the ACCP/SCCM Concensus Conference Commiltee. Chest 1991; 101: 1644-55.

336.-Brown B, Current status of multisystem organ failure and possible directions for the future. Anesth Clin of North Am 1988;6

337.-Zeni F, Pascal P,Vindimian P. Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock;Results from a double-blind randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 1996; 24

337^a.- Packman M Rackow E. Optimum left heart filling pressures during fluid resuscitation of patients with hipovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983;11:165-169.

338.-Esteban AJ, Avance en el trtamiento de la sepsis; anticuerpos monoclonales; En: Mancebo N, Benito S, Shock y fallo multiorganico Springer -Verlag Iberica Barcelona 1992. pag 261-266.

339.-Robles A,J;Perez S,U;Respuesta hemodinamia del paciente pediatrico en choque a la asociacion de metalilpredinisilona/Naloxona. Rev Asoc Mex de Med Crit y Ter Int. 1992;6

340.-Edwards J.D;Increasing DO2 with vasoactive agents:Bakker;Tissue oxygen delivery in the critically ill, cuadernos Dobutrex,Lilly Veflerlands,1996.

340^a.- Lam C, Tymi K, Martin C, Sibbard W. Microvascular perfusion is impaired in rat model of normotensive sepsis. J Clin Investn 1994; 94: 2077-2083.

341.-Meadows D, Edwards JD, Wilkings RG, Nightiagale P, Reversal of intractable septic shock with norepinephine theapy. Crit Car Med 1988;16:663-666.

342.-Regniex B, Rapim M, Gory G, Lemiaire F, Teisseire B,Harari A;He modynamic effects of dopamine in septic shock. Int Care Med 1977; 3:47-53.

342^a.- Robles J, Veliz R, Balam V y cols. Empleo de hidroxieltil- almidón en el niño con choque. Informe preliminar. Pediatria 1998;65:93-106.

343.-Bollaert PE, Baver P, Audibet G, Lambert H, Larcán A, Effects of epinephrine on hemodinamics and oxygen metabolism in dopamine resentant shock. Chest 1990;98:949-953.

344.-Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapiman MJ, Epinephrine as an inotropic agent in septic shock, a dose profile analysis. Crit Car Med 1993; 21:70-77.

345.-Gregary JS, Bangfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L Experience with pheniliphrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. Crit Care Med 1991;19:1395-1400.

346.-Carrillo L, Santos Preciado JI, Sepsis y choque septico En: Temas de Pediatria Asoc Mex de Ped Edit. Interamericana 1996, P.155-189.

347.-Robles AJ, San German C Amrinona, Dobutamina en nino con choque septico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 1993;III

348.-Guidelines Committee,Society of critical care medicine.Guidelines for the care patients with hemodynamic inestability associated with sepsis. Crit Care Med 1992;20:1057.

348^a.- Crouser E, Dorinsky P. Metabolic consequences of sepsis. Clin Chest Med 1996;17:249-258.

349.-Rackow EC, Astiz ME, Mechanisms and management of septic shock. Crit Care Clin 1993;9:219.

349^a.- Wardle EN, Acute renal failure and multiorgan failure. Nephron 1995;66:380-385.

349b.-Matuschak G. Liver disfunction in sepsis. En Fein A Sepsis and multiorgan failoure, Williams &Wilkins, Baltimore, 1997.Pag168-180

350.-Carcillo JA, management of pediatric septic Shock en : Hollbrook P.R. Texbook of pediatric crit care Philadelphia W.B. Saunders, 1993 II4.

350^a.-Moake J, Estados de hipercoagulabilidad. Nuevos avances en el conocimiento de antiguos problemas. Hosp Prac 1992;1:420-430.

350b.- Roberts H, Lozier J: Nuevas perspectivas sobre la cascada de la coagulación. Hosp Prac 1993;2:150-160.

351.-Zabel P, Walter DT, Schonharting MM, Schade VF, Oxipentoxifylline in endotoxemia. Lancet 1989; 2:1974.

352.- Shade VF, Pentoxifylline increases survival in murine endotoxic shock and dereases formation of tumor necrosis factor. Circ Shock 1990;31;171

353.- Sable SA, Wispelwey B, Pharmacologic interventions aimed at preventing the biologic effects of endotoxin. Infect. Dis Clin North Amer 1991;5:883

354.- Schein RMH, Long WM, Sprung CL, Controversies in the management of sepsis and septic Shock. Corticoesteroides, Naloxona, and non esteroideal antinflammatory agents. En: Sibbald WJ, Sprung L, ED Perspectives on sepsis and septic shock. Fullerton, Society of Critical Care Medicine, 1986 P.339.

355.- Safani M, Blair J. Ross D. Waki R., Libby G, Prospective controlled, randomized Trial of Naloxone infusion in early hyperdinamic septic shock. Crit Care Med 1989;17:1004.

356.-Veliz Pintos R. Torres BM, Valoración clinica del efecto de la naloxona en comparación con la metilprednisolona en lactantes con choque septico. Bol Med Hosp Inf Mex 1985;42:531.

357.- Veliz Pintos R., Gaytan B., Olvera H, Shock. En: Olvera- Hidalgo C, Temas selectos de terapia intensiva pediatrica, Mexico Ed Mendez Cervantes 1987, P.23

358.- Marty C. Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavallion JM, Circulating Interleukin 8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and non septic origin. Crit Care Med 1994;22:673.

359.-Thijs LG, Fluid therapy in septic shock in: Sibbald W, Vincent J.L., ED, Clinical trial for the treatment of sepsis Update in intensive care emergency medicine, Springer-Verlag Berlin 1995 P.19-167.

360.- Sibbald WJ, Dois GS, Morisaki H, Role of RBC transfusion therapy in sepsis. En: Sibbald W, Vincent HJ, Clinical Trial for the Treatment in Sepsis, Update in intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995 P.19-191.

361.- Shoemaker PT, Cain SM, The concept of a critical oxygen delivery. *Inte Car Med*; 1987;13:223.

362.-Lucking SE, Williams TM, Weil MH, Cellular oxygen Metabolism during sepsis and shock, The relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *JAMA* 1988;259:1989.

363.-Gram CM, Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxia. *Crit Care Med*. 1993;21 (supl.): 544.

364.- Kruse JA, Carlson RW, Use of vasoactive drugs to support oxygen transport in sepsis. *Crit Care Med* 1991;19:144

365.-Breslow MJ, Hemodynamic changes in sepsis: pathphysiology and treatment a critical care medicine review. En: Prough DS, Traysman RJ, *Crit Care State of the Art*, Anaheim Society of critical care medicine, 1993;14:299.

366.- Conrad SA, Dietrich K A, Hebert A, Romero MD, Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Cir Shock* 1990;31:419.

367.-Worthley IG, Tyler P, Moran JL, A comparison of dopamine, dobutamine and isoproterenol in the treatment of shock. *Intensive Care Med* 1985;11:13.

368.-Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SP, Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients. A prospective, randomized controlled study. *Crit Car Med* 1993;21:830.

369.-Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL: The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest* 1984;85:336.

370.- Fijnvaandrat K, Derky B, Peters M, Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock, severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1975;73:15

371.- Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Protein C and S deficiency in severe infectious purpura in children : A collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992; 18:202.

372.- Madden RM, Gill JC, Malar RA, Protein C and protein S levels in two patients with acquired purpura fulminans. *Br J Haematol* 1990;75: 112.

373.- Nguyen P, Reynaud J, Pouzal P, Varicella and thrombotic complication associated with transient protein C and protein S, deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994;53:646.

- 374.- Roman J, Velazco F, Fernandez F, Protein C, Protein S And S and C4b-binding protein in neonatal severe infections and septic shock. *J Perinatal Med* 1992;20:111.
- 375.-Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Double blind placebo controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock, with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882.
- 376.- Brierley JB, Graham DJ, Hypoxia and vascular diseases disorders of the central nervkous system. En: *Greenfield neuropathology*. Adams JH, Corsellis J, Duchen LW (edit), New York, Wiley Medical 1984 p. 125-156.
- 377.- García J, Morphology of global cerebral ischemia. *Crit Care Med* 1988;16:979.
- 378.-Safar P, Resucitation from clinical death: Pathophysiologic limits and therapeutic potenciales: *Crit Care Med* 1988; 10: 929-930.
- 379.- Siesjo BK, Mechanisms of sichemic brain damage. *Crit Care Med* 1988;16:954.
- 380.- Nemotot EM, Sshiu GK, Nemmer JP. Pathogenesis and therapy of ischemic anoxic brain injury. *Am J Emerg Med* 1983;1: 1975
- 381.- Ernester L, Biochemistry of reoxigenation injury. *Crit Care med* 1988;16:947.
- 382.- Safar P. Reversibility limits of heart and brain of ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 1988;16:390.
- 383.- Hossman KA, Kleihues P, Reversibility of ischemic brain damage. *Arch neurol* 1973;29:375.
- 384.- Negousky VA, Postresucitacion disease. *Crit Care Med* 1988;16:942.
- 386.-Eddy LJ, Stewart JR, Jones HP. Free radicla producing enzyme, xanthine oxidase, is undetectable in human hearts. *Am J Physiol*, 1987;253:709.
- 387.-Negousky VA, Reanimoatology Today some scientific and philosific considerations. *Crit Care Med* 1983;10:130.
- 388.- Negousky VA, Restoration of vital funcitons of the organism in agony or during clinical death. Moscow, Medise, 1943, pag. 171, publised in English by American Reviw of soviet medicine 1943;2 and 1948;9.
- 389.- American Herarth Association and National Academy of sciences. National Research council, Standard for cardiopulmonary resucitation and emergency cadiac care. *JAMA*, 1966;198:372 1974;227 Suppl:833-1980 suppl: 453-1986.
- 390.- Hossman KA, Leibes P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973;29:378-379.
- 391.-Siebke H, Rod T, Breviek H: Survival after 40 minutes, submision without cerebral sequele. *Lancet* 1975; 1275.
- 392.-Brierley JB, Graham Di. Hypoxia and vascular disorders of CNS en Grteenfields Neuropathology Adams JH Corsellis Jan, Duchen LN (ed) New York Wiley Medical 1984:125-156.
- 393.- Steegman AT, Neuropathology of cardiac arrest. En: *Pathology of the nervous system*, Mickler J (ed); New York Mc Graw Hill, 1968.

- 394.-Meldrum B, Evans M, Griffiths I, Ischemic Brain Damage, the role of excitatory activity of calcium entry. *Br J Anaesth* 1985;57:44.
- 395.- Deborah AH, Veremakis C, Fisiopatología intracraneal de la lesión cerebral en : Cuidados intensivos, Temas actuales[reanimación después de la lesión aguda. Ed. Interamericana, 1991 P 125-129.
- 396.- Safar P. Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery form cardiac arrest. *Crit Care Med* 1985;13:932.
- 397.-Safar P: Cerebral resuscitation after cardiac arrest. A review. *Circulation* 1986 Suppl IV P 138.
- 398.- Hayek DA, Veremack C. Opciones terapéuticas en reanimación cerebral. En: Veremakis C, Cuidados intensivos, temas actuales reanimación después de la lesión cerebral aguda. Edit interamericana 1991, pag 145-147.
- 399.-Clifton GI, Robertoson CS, Grossman RG. Management of the cardiovascular and metabolic reponses to severe head injury En: Becker DP, Polishock JT, Edit[central Nervous system trauma, starur report of health NIH/BUBCDSm 1985 pag 139.
- 400.-Bruce DA, Alavi A, BilaniuK L, Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: The syndrome of malignant brain edema . *Neurosurg* 1981; Pag 54-170.
- 401.- Gildenberg PL, frost EA, respiratory care in head trauma. En: Becker DP, Polishock J:T: Es. Central Nervous System trauma Status report. Bethesda National Institute of healt NIH/NINCDS 1985 pag 161.
- 402.-Demling R, Riessen R. Pulmonary disfunction after cerebral injury. *Crit care Med.* 1990;18:768.
- 403.-Luce JM, Medical management of heda injury. *Chest* 1986;89:864.
- 404.- Klauber MR, Toutant SM, Marshall LF[a model for predefctinig delay intracraneal hypertension followin severe head injury. *J. Neursug.* 1984;61:695.
- 405.- Myers R. Lactic acid acumulation as cause of brain edema and crebral necrosis resulting form oxygen deprivation. En Korbin r, Guilleminault C. *Advances in perinatal neurology.* New York Spectrum 1974, P.P 84.
- 406.-Olsen WD, Cerebral function metabolism and flow flow. *Acta Neuro Scand* 1974k;57:38.
- 407.- Wood JH, Kee DP. Hemorrhology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*, 1985, 16 P. 765.
- 408.-Therman S, Chabal C. Safar P. Resuscitation of dogs form cold waqter sumersion using cadiopulmonary bypass. *Ann Emerg Meed* 1985; 14p.p 389.
- 409.-Ruiz Amezcua, Valores de la ética aplicados a la medicina con orientación prsonalista. Ed ECA 1976, México Pp 84-94.
- 410.-Robles AJ, La soledad y la muerte. *Antología de las Razones*, edición del autor, 1996, México P.P 69-82.
- 411.- Hara MR, Utilitarism and deontological principles. En: Guillon R, *Principles of health care ethics.* Ed John Wiley and Sons, England, 1994 pp 149-157.
- 412.- Pellegrino E, Relación entre autonomía e integridad en ética médica. Tercer Congreso Muncial en Ética en Medicina. Inst. Carolinska, Conferencia Nobel. Estocolmo Suecia, 13 sept 1989.
- 413.-Beauchamp y Mc Cullogh, Autonomía reducida y competencia disminuida en ética médica. Edit Labor Barcelona 1984.
- 414.- Hammermann C, Kornobluth E, Decision-Making in critically ill neonate, cultural background V, individual lige experiences. *J Med Ethics* 1997;23: 164-169.
- 415.- Robles AJ, dilemas en autonomía en el niño grave." 2do. Congreso Nacional de Bioética Memoria, Noviembre 25-28, 1998.