

# Principios de cuidados intensivos

## C A P Í T U L O 1.1

### Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de disfunción multiorgánica

A. García de Lorenzo y Mateos y W. Manzanares Castro

#### 1 Introducción y definiciones

Ante cualquier agresión, el organismo pone en marcha una respuesta inflamatoria, mediada por factores humorales y celulares, que tiende a limitar el proceso y conseguir la curación. En algunos casos, ya sea por la intensidad o duración de la noxa, o por una inadecuada respuesta del huésped secundaria a polimorfismos genéticos, malnutrición u otras causas, se produce un estado de hiperactivación de las células inflamatorias, con liberación de células inmaduras y activación de monocitos y macrófagos, que liberan poderosos mediadores proinflamatorios e inducen un estado de inflamación sistémica generalizada.

Numerosos procesos pueden dar lugar a esta respuesta inflamatoria (sepsis, traumatismos, quemaduras, pancreatitis, etc.) con activación de los sistemas leucocitarios, endoteliales, de la coagulación y de la respuesta neuroendocrina, lo que genera un complejo entramado de mediadores (citocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento, entre otros).

Desde un punto de vista clínico, la respuesta se caracteriza por inflamación, anorexia, inmovilidad, aumento de la permeabilidad vascular que condiciona la aparición de edema, vasodilatación que se acompaña de hipotensión, taquicardia e incremento del gasto cardíaco.

La Conferencia de Consenso entre el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* definió tanto el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como el de fallo/disfunción multiorgánico (SFMO/SDMO), con los siguientes criterios:

#### 1.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

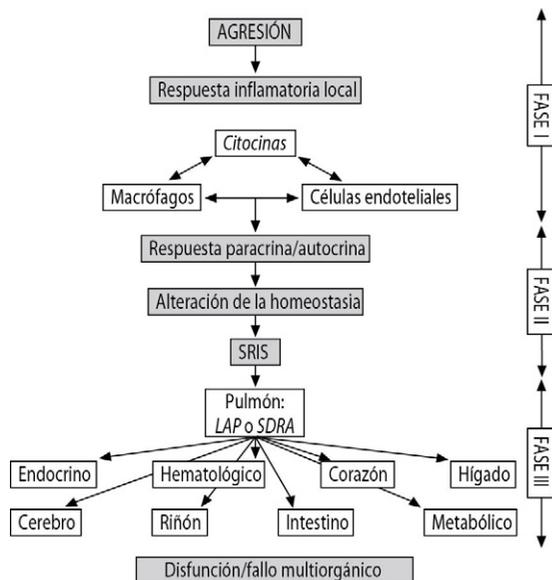
Es la respuesta inflamatoria sistémica ante agresiones graves. Se caracteriza por dos o más de los siguientes signos:

- Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
- Frecuencia cardíaca  $> 90$  lat/min.
- Frecuencia respiratoria  $> 20$  resp/min o  $\text{pCO}_2 < 32$  mmHg.
- Leucocitos  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$  o  $> 10\%$  de formas inmaduras.

La definición actual de SRIS lo valora como una forma maligna de inflamación intravascular o, lo que es lo mismo, como una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, citocinas, coagulación, medidores lipídicos, moléculas de adhesión, óxido nítrico) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos, macrófagos y células endoteliales. El SRIS se caracteriza por una excesiva activación de la cascada inmunoinflamatoria y puede conducir a una reducción generalizada del aporte de oxígeno, con depleción del trifosfato de adenosina (ATP), lesión celular y muerte. La persistencia de una situación proinflamatoria sistémica (SRIS) induce la aparición del síndrome de disfunción multisistémica (fig. 1.1-1).

#### 1.2 Síndrome de fallo/disfunción multiorgánica (SFMO/SDMO)

Se define como la presencia de alteraciones agudas en diferentes órganos y sistemas de un paciente que impiden que la homeostasis pueda mantenerse sin intervención. Su escala de valoración



**FIGURA 1.1-1.** Cascada de la respuesta inflamatoria: de la agresión al fracaso orgánico. LAP, lesión pulmonar aguda; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo.

se denomina *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (v. Apéndice 9). De acuerdo con ella, se considera que existe disfunción de un órgano o sistema si la puntuación individual es inferior a 3, y fallo de órgano o sistema si es igual o superior a 3. Por otra parte, a la hora de interpretar los datos obtenidos de la puntuación SOFA debe tenerse en cuenta que un SOFA total superior a 15 tiene una mortalidad de más del 90%, y que el fallo de tres o más órganos (o sistemas) definidos por una puntuación igual o superior a 3 conlleva una mortalidad de más del 80%.

El FMO incluye una serie de disfunciones o fallos de órganos, en cadena, que suele iniciarse por el distrés respiratorio agudo (SDRA) y constituye un cuadro de elevada mortalidad (entre el 26 y el 98% de los pacientes), dependiendo del número de órganos afectados y de la gravedad y duración de la afectación.

Actualmente se reconocen dos patrones de disfunción multiorgánica secundarios al SRIS. Una respuesta inflamatoria descontrolada se sigue al cabo de 24 a 72 h de una insuficiencia respiratoria aguda. La lesión pulmonar aguda (LAP) o el SDRA suelen indicar la transición del SRIS al SDMO. De ese punto arrancan los dos tipos de SDMO:

- En pacientes traumatizados y quemados el LAP/SDMO suele acompañarse de encefalopatía y de trastornos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada) a la que se añaden fallos gastrointestinales (hemorragia digestiva,

íleo, pancreatitis o colecistitis alitiásica). Los fallos hepático y renal suelen aparecer de forma tardía e indican situación preterminal.

- El segundo patrón aparece preferentemente en pacientes sépticos o que han desarrollado un cuadro de shock. En estos casos, la aparición de SDMO es más temprana, y tras la aparición del SDRA suelen presentarse el fallo renal y la disfunción hepática.

## 2 Etiopatogenia y fisiopatología

La sepsis es responsable de casi el 50% de los cuadros de SRIS. La endotoxina, o lipopolisacárido de la pared bacteriana de los gérmenes gramnegativos, activa el receptor CD14 de la superficie de las células inflamatorias. Otros agentes bacterianos, como el ácido lipoteicoico, los peptidoglucanos y el *N*-formil-*L*-metionil-*L*-leucil-fenilamina (fMLP) de los gérmenes grampositivos tienen efectos similares sobre receptores específicos. Además de la endotoxina bacteriana, otras muchas sustancias (detritus celulares, mediadores, sustancias tumorales, venenos, etc.) pueden desencadenar la cascada inflamatoria.

Se describen tres fases en el desarrollo del SRIS (fig. 1.1-1):

- En la fase I se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema reticuloendotelial.
- En la fase II se liberan citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan

macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento. Aparece una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis.

- Si la agresión es importante y/o se mantiene en el tiempo, aparece la fase III o de reacción sistémica masiva. Las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema reticuloendotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes.

Algunos órganos son más sensibles a la inflamación: los pulmones de los pacientes con LPA/SDRA muestran acumulaciones leucocitarias en la microcirculación, lo que favorece su contacto con las moléculas de adhesión y la progresión de la lesión. El riñón es especialmente sensible a las modificaciones hemodinámicas. El tracto intestinal merece especial consideración debido a su enorme carga bacteriana y a su especial vascularización, lo que puede condicionar una alterada permeabilidad y una traslocación aumentada. El cerebro responde con encefalopatía no sólo ante el fallo hepático, sino ante la sepsis. La alteración en los parámetros de coagulación es un factor común de lesión. El sistema metabólico y el inmunitario son también órganos diana ante el estrés.

### 3 Patrones de respuesta a la agresión: SRIS, CARS y MARS

La capacidad de regular la respuesta inflamatoria es de capital importancia para la supervivencia frente a la agresión. Un estado de sobreexcitación persistente de la respuesta proinflamatoria (SRIS) resulta insostenible y pone en riesgo la vida, provocando una cadena de disfunciones orgánicas múltiples. Por el contrario, la incapacidad para activar las células inflamatorias genera una hiporreactividad que induce indefensión, y que clínicamente se manifiesta por neutropenia.

La respuesta proinflamatoria (SRIS) es sólo parte de una respuesta dual. Está acoplada a una respuesta antiinflamatoria, que si resulta exagerada da lugar al síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS). Algunos mediadores proinflamatorios, como las interleucinas que inducen el SRIS, pueden inhibir la actividad de las células B y T y del monocito/macrófago. Además, los mediadores inflamatorios pueden inhibir su

propia síntesis y estimular la de sus agonistas. Estas respuestas pueden conducir a anergia e incrementar la predisposición a las infecciones.

Frente a la agresión, puede existir una hiporreactividad que facilita el progreso infeccioso (CARS), una hiperreactividad (con SRIS incontrolado que conduce a la disfunción multisistémica), y una respuesta equilibrada entre SRIS y CARS, o síndrome de respuesta intermedia, denominado MARS.

El CARS se define como la expresión del HLA-DR de los monocitos inferior al 30% y una capacidad disminuida de los monocitos para producir citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o la interleucina (IL) 6, y el MARS por parámetros del SRIS en un paciente con CARS. El espectro de las consecuencias de estas respuestas combinadas se ha denominado CHAOS (acrónimo de *Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis, Organ dysfunction and immune Suppression*) sabiendo que en el SRIS predomina el shock cardiovascular, la apoptosis acelerada y el SDMO, mientras que en el CARS domina la supresión inmunitaria y—lógicamente—en el MARS destaca la homeostasis.

Es importante conocer, tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéutico, la situación inflamatoria del paciente (SRIS, CARS o MARS), ya que si predomina el SRIS serían útiles los antagonistas y antimediadores, pero si predomina el CARS debería estimularse el sistema inmunitario y buscar mecanismos proinflamatorios.

### 4 Prevención y opciones terapéuticas

La gravedad del SRIS, su posibilidad evolutiva hacia disfunciones orgánicas que ensombrecen el pronóstico y la ausencia de un tratamiento específico de probada eficacia aconsejan extremar las medidas profilácticas. Éstas consisten en una rápida estabilización hemodinámica, el tratamiento temprano de las lesiones (fracturas, esfacelos, secuestros, abscesos, etc.), el soporte nutro-metabólico y la profilaxis de las complicaciones infecciosas. Al margen de estas medidas generales, es fundamental el diagnóstico precoz de disfunciones orgánicas y la puesta en marcha de medidas que limiten su fracaso. La LPA y/o el SDRA suelen ser las más tempranas. Su detección y un adecuado manejo de la oxigenoterapia y de la ventilación mecánica resultan primordiales y evitan, entre otros problemas, el trauma asociado a la ventilación mecánica. El fallo renal es otra de las complicaciones que aparecen inicialmente, por lo que debe prevenirse y tratarse; el control de las situaciones prerrenales de riesgo y una

monitorización de la concentración de fármacos nefrotóxicos resulta esencial.

El tratamiento farmacológico del cuadro inflamatorio propiamente dicho es aún objeto de numerosas controversias. Debe tenerse en mente la presencia de insuficiencia suprarrenal oculta y aportar esteroides según protocolo. Otras medidas importantes son el control metabólico e iniciar lo antes posible un soporte nutricional adecuado. La antitrombina III, el glucagón, la naloxona, las inmunoglobulinas, la heparina y la aprotinina no han demostrado fehacientemente su eficacia. Los lazaroides, los captadores de radicales libres y las diferentes terapéuticas antioxidantes son objeto de investigación en estos cuadros.

Algunos fármacos de uso habitual en pacientes críticos pueden modificar la respuesta inflamatoria. Los antiinflamatorios no esteroideos y los bloqueantes  $H_2$  son inmunosupresores, al igual que la morfina. El propofol reduce la liberación de IL-8 inducida por las endotoxinas. La dopamina inhibe la liberación de prolactina y contribuye a la anergia del paciente crítico. Las altas dosis de ácido linoleico de algunos soportes nutricionales parenterales pueden modificar negativamente la respuesta inmunológica, por lo que se recomienda su sustitución parcial por ácido  $\gamma$ -linoléico y ácido docosahexaenoico.

En los últimos años existen diversas líneas de investigación para modular la respuesta inflamatoria. Con el fin de retirar mediadores inflamatorios en las fases iniciales del SDMO se están aplicando

técnicas de depuración extracorpórea, fundamentalmente la hemodiafiltración veno-veno continua, pero la capacidad de depuración de mediadores por estas técnicas es cuestionable. También se realizan ensayos clínicos, de base inmunológica, utilizando anticuerpos monoclonales frente a las endotoxinas y antagonistas de los mediadores inflamatorios (y de sus receptores) del TNF- $\alpha$  y de la IL-1. El bloqueo de la síntesis del óxido nítrico intercelular, como mediador final, se encuentra en fase de experimentación. Finalmente, algunos estudios, todavía en fase de diseño, plantean un abordaje terapéutico múltiple tras una valoración del estado inflamatorio real del paciente, con antioxidantes y varios mediadores antiinflamatorios (IL-1ra, IL-10, IL-13 y factor bactericida incrementador de la permeabilidad) en los casos de SRIS, frente al uso de  $\gamma$ -interferón y factores estimulantes de granulocitos en los pacientes con CARS.

### Bibliografía recomendada

- Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(S):448-50.
- Soeters P, Grimble RF. Dangers and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. *Clin Nutr.* 2009;28:583-96.
- Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med.* 2008;29:617-25.

## C A P Í T U L O 1.2

### Oxigenoterapia

M. Herrera Carranza y D. Mora López

#### 1 Objetivos

La función principal de la respiración es proporcionar oxígeno a las células corporales y eliminar el exceso de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) de ellas. La oxigenoterapia debe intentar asegurar la suficiente cantidad de oxígeno para mantener los procesos oxidativos, en su mayoría mitocondriales, celulares.

El objetivo general de la administración suplementaria de oxígeno es corregir la hipoxia celular. Se estima que por debajo de una saturación arterial de oxígeno ( $SO_2$ ) del 90%, que equivale a una presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) de 60 mmHg, aparece hipoxia tisular.

Sin embargo, hay que considerar que el determinante mayor del transporte de oxígeno a los

tejidos es el flujo sanguíneo, y por tanto, conseguir un gasto cardíaco suficiente es también una medida esencial para garantizar la oxigenación tisular y evitar el metabolismo anaerobio.

Por ello, en el enfermo crítico el apoyo y monitorización de la hemodinámica y de la oxigenación tienen que ir parejos.

#### 2 Indicaciones

##### 2.1 Hipoxemia

En la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica, no hipercápnica o de tipo I ( $PaO_2 < 60$  mmHg), el objetivo es alcanzar una  $PaO_2$  de más de 60 mmHg o una  $SO_2$  superior