

RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMATISMO

Definición de traumatismo

Las lesiones orgánicas se acompañan de efectos locales y sistémicos. Cualquier agresión, como lesiones, cirugía, anestesia, quemaduras, oclusión vascular, deshidratación, ayuno prolongado, sepsis, enfermedad médica aguda o, incluso, estrés psicológico grave, iniciará la respuesta metabólica al traumatismo^{1,2}.

Después de un traumatismo, el organismo responde mediante una inflamación local y una respuesta general protectora que conserva los fluidos y proporciona energía para la reparación. Una reanimación adecuada puede atenuar la respuesta, pero no la eliminará.

La respuesta está caracterizada por una reacción catabólica aguda que precede al proceso metabólico de recuperación y reparación. Esta respuesta metabólica al traumatismo fue dividida por Cuthbertson³ en una fase de valle y otra de pico.

La fase valle o baja corresponde al período de shock grave que se caracteriza por depresión de la actividad enzimática y del consumo de oxígeno. El gasto cardíaco está disminuido, la temperatura central puede estar por debajo de lo normal y existe acidosis láctica.

Se caracteriza por los siguientes cambios metabólicos:

- Glucemia elevada
- Producción normal de glucosa
- Elevación de las concentraciones de ácidos grasos libres
- Baja concentración de insulina
- Elevación de las concentraciones de catecolaminas y glucagón
- Elevación de las concentraciones de ácido láctico en sangre
- Disminución del consumo de oxígeno

- Gasto cardíaco por debajo de lo normal
- Descenso de la temperatura

Esta fase de valle está caracterizada por inestabilidad cardiovascular; alteraciones del volumen circulatorio y del transporte de oxígeno y aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo. La preocupación terapéutica fundamental es el soporte urgente de la función cardiopulmonar.

La fase de pico o alta ocurre después de haber concluido la reanimación y haber restablecido el transporte satisfactorio de oxígeno. Esta fase de pico se puede dividir en:

- Una fase catabólica con movilización de grasas y proteínas asociada a mayor eliminación del nitrógeno urinario y pérdida de peso.
- Una fase anabólica con recuperación de depósitos de grasas y proteínas y aumento de peso.

Esta fase de pico se caracteriza por:

- Una glucemia normal o discretamente elevada
- Producción aumentada de glucosa
- Concentraciones normales o algo elevadas de ácidos grasos libres, con flujo aumentado
- Concentraciones normales o elevadas de insulina
- Concentraciones de catecolaminas elevadas o en el intervalo alto de la normalidad y aumento de la concentración de glucagón
- Concentraciones normales de ácido láctico en sangre
- Consumo elevado de oxígeno
- Gasto cardíaco aumentado
- Temperatura central aumentada

Estas respuestas se caracterizan por cambios circulatorios hiperdinámicos, signos de inflamación, intolerancia a la glucosa y pérdida de masa muscular.

Factores desencadenantes

La magnitud de la respuesta metabólica depende de la gravedad del traumatismo y de los factores con-

tribuyentes coexistentes como fármacos, sepsis y enfermedades sistémicas de base. La respuesta también va a depender de la edad y sexo del paciente, del estado nutricional basal, y del momento del tratamiento, tipo y eficacia del mismo. En general, a mayor gravedad lesiva (es decir, mayor grado de lesión tisular), mayor respuesta metabólica.

Esta respuesta metabólica parece menos agresiva en niños, ancianos y mujeres premenopáusicas. El ayuno prolongado y la desnutrición también modifican la respuesta. Los pacientes con una situación inmunitaria o nutricional desfavorable (por ejemplo, pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana) tienen una menor respuesta metabólica al traumatismo en relación con los pacientes bien nutridos.

Las quemaduras provocan una respuesta relativamente mayor que otras lesiones similares, probablemente debido a la propensión a una pérdida mayor y continuada de volemia y pérdida de calor.

Siempre que sea posible se deben realizar esfuerzos para prevenir o reducir la magnitud de la agresión inicial, pues así es factible reducir la intensidad de la respuesta, que es generalmente protectora pero también puede ser perjudicial. Así, se consideran aspectos fundamentales la reanimación agresiva, el control del dolor y la temperatura, y la reposición adecuada de la volemia y nutricional.

Los factores desencadenantes se pueden dividir de manera amplia en los siguientes.

HIPOVOLEMIA

- Disminución del volumen de sangre circulante
- Aumento de la pérdida de líquidos de la alimentación
- Pérdida de volumen intersticial
- Cambios en los fluidos extracelulares

IMPULSOS AFERENTES

- Somáticos
- Autonómicos

FACTORES DE LA HERIDA: INFLAMATORIOS Y CELULARES

- Neutrófilos
- Citocinas
- Eicosanoides
- Prostanoides

- Leucotrienos
- Macrófagos
- Interleucina-I (IL-I)
- Factor inductor de proteólisis (PIF)

TOXINAS / SEPSIS

- Endotoxinas
- Exotoxinas

RADICALES LIBRES

HIPOVOLEMIA

Se dice que la hipovolemia, específicamente, la hipoperfusión tisular es el desencadenante más potente de la respuesta metabólica. La hipovolemia también puede resultar de pérdidas externas, cambios internos de fluidos extracelulares y de cambios en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, la causa más frecuente es la pérdida hemática secundaria a cirugía o lesión traumática.

El shock de clase III o IV es grave y empeorará mucho la situación de no ser tratado de manera urgente (ver Sección Shock).

La hipovolemia estimulará a las catecolaminas, lo que, a su vez, desencadenará la respuesta neuroendocrina. Esto desempeña un papel importante en la conservación de la volemia y electrolitos, y en el catabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono. La reposición precoz de fluidos y electrolitos, y la nutrición quirúrgica enteral o parenteral, administrando aminoácidos a los pacientes lesionados que pierden nitrógeno a un ritmo acelerado, junto a la administración de grasas e hidratos de carbono para compensar los déficit calóricos, pueden modificar la respuesta de una manera significativa. Sin embargo, la variedad de métodos disponibles no debe distraer al cirujano de su responsabilidad primordial que es hacer una reanimación adecuada.

Tabla 2.1 Pérdida hemática con shock

CLASE DE SHOCK	PORCENTAJE DE PÉRDIDA HEMÁTICA	VOLUMEN (ml)
I	15	< 750
II	30	750–1500
III	40	2000
IV	> 40	> 2000

IMPULSOS AFERENTES

Las respuestas hormonales se inician por el dolor y la ansiedad. La respuesta metabólica puede ser modificada por la administración de una analgesia adecuada que puede ser parenteral, enteral, regional o local. El bloqueo somático puede necesitar complementarse por bloqueo autonómico, para minimizar o abolir la respuesta metabólica.

FACTORES DE LA HERIDA

Diversos factores endógenos pueden prolongar o incluso exacerbar la agresión quirúrgica, a pesar de haber tratado bien la causa primaria. La lesión tisular activa una respuesta específica de dos vías:

1. vía inflamatoria (humoral)
2. vía celular

La activación descontrolada de mediadores inflamatorios endógenos y células pueden contribuir a este síndrome.

Tanto los productos de activación humoral como los derivados de células afectan a la fisiopatología de la disfunción orgánica⁴. Es importante, pues, controlar las anomalías bioquímicas e inmunológicas postraumáticas cuando sea posible.

Respuesta inmune

LA VIA INFLAMATORIA

Los mediadores inflamatorios de la lesión han sido implicados en la inducción de la disfunción de las membranas. Se sabe desde hace más de 100 años que los leucocitos participan en los procesos inflamatorios. Inicialmente son neutrófilos, que también desempeñan un papel importante en la lesión de reperusión.

CITOCINAS

El término "citocina" se refiere a un grupo diverso de polipéptidos y glucoproteínas que son mediadores importantes de la inflamación. Son producidas por una variedad de tipos celulares, pero predominantemente por leucocitos. Las citocinas se dividen generalmente en proinflamatorias y antiinflamatorias. El debate sobre las citocinas se ve a menudo complicado con una nomenclatura confusa. Se han encontrado muchas citocinas en diferentes lugares (p.ej. el factor de necrosis tumoral (TNF), también conocido como caquectina). La nomenclatura actual sigue un sistema más consis-

tente. El término "interleucina" (IL) hace referencia a una sustancia que actúa entre los leucocitos y se define con un número a continuación, por ejemplo, IL-6.

Citocinas proinflamatorias

Algunas citocinas, particularmente, TNF, IL-1 e IL-8, promueven la respuesta inflamatoria potenciando la expresión de los genes que codifican a la fosfolipasa A₂, ciclooxigenasa-2 (COX-2) o a la enzima inductora de síntesis del óxido nítrico (NO), y de esa manera aumentan los mediadores proinflamatorios. Las citocinas proinflamatorias mediatizan la acción de los neutrófilos, provocando la migración celular hacia los tejidos y activando la desgranulación de los neutrófilos todo lo cual produce daño tisular.

El factor de necrosis tumoral y la IL-1 actúan de manera sinérgica para producir la respuesta innata inmune aguda contra microorganismos invasores. El factor de necrosis tumoral provoca que los neutrófilos sean atraídos hacia el epitelio lesionado, ayudando, pues, a regular la respuesta inflamatoria. También estimula a las células endoteliales hacia la producción de un tipo de citocinas conocido como quimiocinas (p.ej., IL-8 e IL-12), que provocan la migración leucocitaria hacia los tejidos y la producción de IL-1. Igual que el TNF, la IL-1 es un factor principal en la cascada inflamatoria, y sus acciones son similares a las del TNF, pero no puede producir apoptosis.

El interferón γ (IFN- γ) se produce en respuesta a antígenos, estimulado por la IL-12. Activa a los macrófagos. La interleucina 12 se produce por los fagocitos mononucleares y las células dendríticas en respuesta a los microorganismos intracelulares. La interleucina 6 es producida por los fagocitos mononucleares, células endoteliales y fibroblastos, y actúa de un modo proinflamatorio, proporcionando un potente estímulo para la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos.

La interleucina 2, al contrario de las citocinas ya mencionadas que ejercen la mayor parte de su influencia por vía del sistema inmune innato, regula la inmunidad adquirida y también tiene una función inmunomoduladora.

Citocinas antiinflamatorias

Las citocinas antiinflamatorias ejercen sus efectos inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias

o contrarrestando su acción. Reducen la expresión de los genes y mitigan o evitan los efectos inflamatorios.

La interleucina 10 es importante en el control de la inmunidad innata. Puede evitar la fiebre, la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de la cascada de la coagulación durante la agresión de las endotoxinas. Otros moduladores antiinflamatorios potentes son IL-4, IL-13 y el factor transformador del crecimiento β (TGF- β).

Modulación de la actividad de las citocinas en la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de respuesta inflamatoria compensatoria

La actividad inflamatoria sistémica, que puede producirse en respuesta a estímulos infecciosos o no infecciosos, es el fenómeno fundamental del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que se observa en respuesta a un estímulo, y la respuesta inflamatoria de todo el organismo puede producir finalmente un síndrome de disfunción orgánica multisistémica (MODS), que se asocia a una mortalidad mayor del 50%. Inicialmente se sugirió que SIRS y sepsis eran consecuencia de una respuesta inmune proinflamatoria masiva, moderada por TNF y otras citocinas. Otra visión sugiere que el organismo también desencadena una reacción contraria antiinflamatoria, que puede producir a un síndrome de respuesta inflamatoria compensatoria (CARS). Puede suceder que cuando predomina la respuesta proinflamatoria, se produzcan SIRS y shock, y cuando predomina la respuesta antiinflamatoria, el resultante es CARS, inmunosupresión y aumento de la susceptibilidad a la infección.

Está claro que el papel de las citocinas en la sepsis es muy complejo, actuando los factores proinflamatorios y antiinflamatorios y determinando el resultado clínico.

PROTEÍNA C ACTIVADA (XIGRIS®)

Los factores proinflamatorios desempeñan un papel en el desencadenamiento de la cascada de la coagulación mediante el estímulo de la liberación del factor tisular por los monocitos y el endotelio vascular, lo que provoca la formación de trombina y el coágulo de fibrina. Al mismo tiempo, la trombina estimula muchas vías inflamatorias y suprime la respuesta natural

anticoagulante mediante la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). Esta respuesta procoagulante produce trombosis microvascular y está implicada en el fallo multiorgánico asociado a la sepsis.

La proteína C es un anticoagulante endógeno que reduce la generación de trombina y también ejerce un efecto antiinflamatorio. En la sepsis se reducen las concentraciones y se asocian a un aumento de la mortalidad. Un ensayo multicéntrico de fase III que incluyó 1.690 pacientes encontró una reducción de la mortalidad total del 6,1% en pacientes tratados con proteína C activada recombinante humana (Xigris®)⁵. Tomados en conjunto, los datos actuales sugieren que, en vista de los efectos adversos y complicaciones potenciales de la proteína C activada, su uso debería ser considerado sólo en pacientes con sepsis grave y alto riesgo de muerte.

EICOSANOIDES

Estos compuestos, derivados de los ácidos grasos eicosapolienoicos, se pueden subdividir en prostanoïdes (precursores de las prostaglandinas), leucotrienos (LT) y tromboxanos. Los eicosanoides proceden del ácido araquidónico, sintetizado en los fosfolípidos de las paredes celulares dañadas, leucocitos y plaquetas, por acción de la fosfolipasa A_2 . La ciclooxigenasa convierte al ácido araquidónico en prostanoïdes, precursores de prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (Tx). El término "prostaglandinas" se usa de manera laxa para incluir a todos los prostanoïdes. Los leucotrienos y prostanoïdes derivados de la cascada del ácido araquidónico desempeñan un papel importante en la inflamación. Los eicosanoides modulan el flujo sanguíneo a órganos y tejidos mediante la alteración de los balances locales entre producción de componentes vasodilatadores y vasoconstrictores.

Prostanoïdes

Los prostanoïdes (prostaglandinas de las series E y F), PGI_2 y Tx, sintetizados a partir del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa (en TxA_2), células endoteliales, leucocitos y plaquetas, no sólo causan vasoconstricción (TxA_2 y PGF_1) sino también vasodilatación (PGI_2 , PGE_1 y PGE_2). El tromboxano A_2 activa y agrega plaquetas y leucocitos, y PGI_2 y PGE_1 inhiben a los leucocitos y plaquetas.

Leucotrienos

La lipooxigenasa, derivada de los leucocitos y macrófagos, convierte al ácido araquidónico en leucotrienos (LTB₄, LTC₄ y LTD₄). Los leucotrienos causan vasoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar y broncoconstricción.

Tromboxanos

Estos compuestos producen contracción del músculo liso vascular y agregación plaquetaria.

LA VIA CELULAR

Hay muchas células fagocitarias (neutrófilos, eosinófilos y macrófagos), pero las más importantes son los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos. La fagocitosis normal comienza con la quimiotaxis, que es la primera activación de la respuesta metabólica, por activación de la vía del complemento⁶.

La vía clásica de activación del complemento implica la interacción entre el anticuerpo inicial y el trímero inicial de los componentes del complemento C1, C4 y C2. En la vía clásica, esta interacción separa los productos del complemento C3 y C5, vía proteólisis, para producir los muy poderosos factores quimiotácticos C3a y C5a.

La llamada vía alternativa parece ser la ruta principal después del traumatismo. Se inicia por la properdina y las proteínas D o B, para activar a la convertasa C3, que genera las anafilatoxinas C3a y C5a. Su activación parece ser el desencadenante más precoz de la activación del sistema celular; y es responsable de la agregación de neutrófilos y la activación de basófilos, mastocitos y plaquetas para la secreción de histamina y serotonina, que alteran la permeabilidad vascular y son vasoactivas. En pacientes traumatizados, el nivel sérico de C3 está inversamente correlacionado con el índice Injury Severity Score (ISS)⁷. La medición de C3a es la más útil porque los otros productos desaparecen más rápidamente de la circulación. La proporción C3a/C3 se ha correlacionado positivamente con el resultado en pacientes en shock séptico⁸.

Los fragmentos de vida corta de la cascada del complemento, C3a y C5a, estimulan a los macrófagos para la secreción de IL-1 y su producto separado circulante activo PIF. Éstos causan proteólisis y lipólisis con fiebre. La interleucina 1 activa a los linfocitos T4-helper para la producción de IL-2, que estimula

la inmunidad celular. La interleucina 1 y el PIF son mediadores potentes que estimulan a las células del hígado, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos para la producción de proteínas de fase aguda, que incluyen al complemento, fibrinógeno, α_2 -macroglobulina y otras proteínas necesarias para los mecanismos de defensa.

Los monocitos producen activador del plasminógeno, que se adhiere a la fibrina para producir plasmina. La generación de trombina es importante por sus propiedades estimuladoras en las células endoteliales.

La activación del factor XII (factor A de Hageman) estimula a la calicreína para la producción de bradicina a partir del bradicinógeno, que también afecta a la permeabilidad capilar y a la vasoactividad. Una combinación de estas reacciones causa la respuesta inflamatoria.

TOXINAS

La endotoxina es un componente lipopolisacárido de la pared celular bacteriana. La endotoxina causa adherencia a las paredes vasculares y secuestro leucocitario, particularmente, en el lecho capilar. A altas dosis se ve destrucción de granulocitos. Un efecto importante de la endotoxina, particularmente, a nivel de los hepatocitos, es la liberación de TNF por los macrófagos.

Las toxinas derivadas del tejido necrótico o las bacterias estimulan, bien directamente o por activación del sistema del complemento, la secreción de histamina y serotonina por las plaquetas, mastocitos y basófilos.

RADICALES LIBRES

La formación de radical de oxígeno (O_2^-) por los leucocitos es un mecanismo normal de defensa del huésped. Los cambios después del traumatismo pueden provocar una producción excesiva de radicales libres de oxígeno, liberados por neutrófilos y macrófagos, con efectos perjudiciales sobre la función de los órganos. El óxido nítrico (NO) también se libera por los macrófagos, provocando vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. El NO se combina con O_2^- para formar un potente compuesto oxidante que puede oxidar el anillo de las catecolaminas. Los iones hidroxilo (OH^-) y el peróxido de hidrógeno también aumentan después del estrés o sepsis.

Mediadores hormonales

Durante el traumatismo se alteran diversas hormonas. Aumentan epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), cortisol y glucagón, pero otras disminuyen. El eje simpático-suprarrenal es probablemente el sistema más importante para la activación de la respuesta orgánica a la agresión. Muchos de los cambios están causados por efectos adrenérgicos y de las catecolaminas, y éstas aumentan después de la lesión⁹.

HIPÓFISIS

El hipotálamo es el nivel más alto donde se integra la respuesta al estrés. Las vías eferentes más importantes del hipotálamo son endocrinas, a través de la hipófisis y los sistemas eferentes simpático y parasimpático.

La hipófisis responde al traumatismo con dos modos de secreción. Aumentan los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), prolactina y hormona del crecimiento. El resto cambia relativamente poco.

Los receptores del dolor, osmorreceptores, barorreceptores y quimiorreceptores estimulan o inhiben a los ganglios del hipotálamo para inducir la actividad nerviosa simpática. Las placas de la unión neuromuscular y la médula suprarrenal segregan catecolaminas. Los estímulos dolorosos, a través de sus receptores, también estimulan la secreción de opiáceos endógenos, β -endorfina y pro-opiomelancortina (precursor de la molécula de ACTH, que modifican las respuesta al dolor y refuerzan los efectos de las catecolaminas. La β -endorfina tiene poco efecto, pero sirve de marcador de secreción de la parte anterior de la hipófisis.

La hipotensión, la hipovolemia en forma de presión disminuida del ventrículo izquierdo y la hiponatremia estimulan la secreción de vasopresina u hormona antidiurética (ADH) de los núcleos supraópticos en el hipotálamo anterior; la aldosterona de la corteza suprarrenal y la renina del aparato yuxtaglomerular del riñón.

Cuando aumenta la osmolalidad, aumenta la secreción de ADH y se reabsorbe más agua, disminuyendo la osmolalidad (sistema de control de retroalimentación negativa).

La hipovolemia estimula los receptores de la aurícula derecha y la hipotensión estimula los receptores de la arteria carótida. Esto provoca la activación de núcleos hipotalámicos paraventriculares que segre-

gan hormona de liberación desde la eminencia media hacia la sangre capilar; lo cual estimula a la hipófisis anterior para la secreción de ACTH. Esto, a su vez, estimula a la corteza suprarrenal, que segrega cortisol y aldosterona. Los cambios en la glucemia influyen en la liberación de insulina por las células β del páncreas, y los niveles altos de aminoácidos influyen en la liberación de glucagón por las células α .

Están aumentados los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento. Sin embargo, estos efectos son transitorios y tienen poca repercusión a largo plazo.

HORMONAS SUPRARRENALES

Los niveles plasmáticos de cortisol y glucagón se elevan después del traumatismo, en un grado que depende de la gravedad del mismo. La función de la secreción de glucocorticoides en la respuesta metabólica inicial es incierta, porque las hormonas tienen una acción directa pequeña y, principalmente, parece que incrementan los efectos de otras hormonas, como las catecolaminas.

En las últimas fases después del traumatismo tienen lugar determinados efectos metabólicos. Los glucocorticoides ejercen efectos catabólicos, como neoglucoogénesis, lipólisis y proteólisis muscular con liberación de aminoácidos. Las catecolaminas también participan de estos efectos mediante la liberación de glucosa e insulina, y la movilización de grasas.

Hay un aumento en la secreción de aldosterona, con la consiguiente conservación de sodio y, por tanto, de agua.

Se liberan grandes cantidades de catecolaminas después del traumatismo, principalmente, por los estímulos dolorosos, del miedo y de los barorreceptores.

HORMONAS PANCREÁTICAS

Hay una elevación de la glucemia después del traumatismo. La respuesta insulínica normal a la glucosa se ve sustancialmente reducida con el estímulo α -adrenérgico y aumentada con el estímulo β -adrenérgico¹⁰.

HORMONAS RENALES

La secreción de aldosterona aumenta por varios mecanismos, y el sistema renina-angiotensina es el más importante. Cuando la presión del flujo de las arterias glomerulares baja, el aparato yuxtaglomerular del ri-

rión segrega renina, que actúa con el angiotensinógeno para formar angiotensina I. Ésta se convierte en angiotensina II, una sustancia que estimula la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La reducción de la concentración de sodio estimula a la mácula densa, un área especializada del epitelio tubular adyacente al aparato yuxtaglomerular, para activar la liberación de renina. Un aumento del potasio plasmático también estimula la liberación de aldosterona. La pérdida de volemia y la caída de la presión arterial estimula la liberación de ACTH por medio de los receptores de la aurícula derecha y de la arteria carótida.

OTRAS HORMONAS

El factor natriurético auricular (FNA) o atriopeptina es una hormona producida por la aurícula, fundamentalmente, la aurícula derecha del corazón, en respuesta a un aumento de la volemia¹¹. Produce aumento de la filtración glomerular y notable diuresis y natriuresis. También inhibe la secreción de aldosterona, que minimiza la excreción de potasio y suprime la liberación de ADH.

Antes del descubrimiento del FNA se sugería que una hormona, un tercer factor, se segregaba por la distensión de la aurícula, y complementaba la actividad de dos conocidos reguladores de la tensión arterial y la volemia: la aldosterona y la filtración hemática por el riñón. El FNA también aumenta la función del corazón como órgano endocrino. Tiene un gran potencial terapéutico en el tratamiento de los pacientes en cuidados intensivos sometidos a terapia parenteral.

Efectos de los diversos mediadores

ESTADO HIPERDINÁMICO

Después de una enfermedad o lesión se produce una respuesta inflamatoria sistémica donde hay un aumento de la actividad del sistema cardiovascular, que se expresa como taquicardia, aumento de la presión del pulso y del gasto cardíaco. El metabolismo se incrementa con un aumento del consumo de oxígeno, aumento del catabolismo proteico e hiperglucemia.

El índice cardíaco puede superar los 4,5 l/min por m² después de traumatismo grave o infección en pacientes capaces de responder de manera adecuada. Una disminución de la resistencia vascular acompaña a este aumento del gasto cardíaco. Este estado hiper-

dinámico eleva el gasto de energía en reposo a más de un 20% por encima de lo normal. En una respuesta inadecuada, con un índice cardíaco menor de 2,5 l/min por m², el consumo de oxígeno puede caer a valores menores de 100 ml/min por m² (normal = 120-160 ml/min por m²). Las endotoxinas y la anoxia pueden lesionar a las células y limitar su capacidad de utilizar oxígeno para la fosforilación oxidativa.

La cantidad de ATP sintetizada por un adulto es considerable. Sin embargo, no existe un depósito de ATP o fosfato de creatinina y, por tanto, la lesión celular y la falta de oxígeno provocan el rápido deterioro de los procesos que requieren energía, produciéndose ácido láctico. Como resultado de la glucólisis anaerobia se producen sólo 2 equivalentes de ATP en lugar de 34 por 1 mol de glucosa en el ciclo del citrato.

El ácido láctico se forma a partir del piruvato, que es el producto final de la glucólisis. Normalmente se reconvierte en glucosa en el ciclo de Cori en el hígado. Sin embargo, en el shock, el potencial redox (oxidación-reducción) disminuye y se inhibe la conversión de piruvato en acetil-coenzima A para entrar en el ciclo del citrato. El láctico se acumula, pues, debido a la mala neoglucogénesis hepática, causando acidosis metabólica grave.

Una acidosis láctica persistente en los tres primeros días después de la lesión no sólo se correlaciona bien con la Injury Severity Score (ISS), sino también confirma el valor predictivo de la acidosis láctica en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) consiguiente¹².

Acompañando a estos cambios mencionados existe un aumento de oxígeno en la microcirculación. El consumo total de oxígeno (VO₂) aumenta. Estas reacciones producen calor; que también es un reflejo del estado hiperdinámico.

RETENCIÓN DE AGUA Y SAL

La oliguria que sigue a la lesión es consecuencia de la liberación de ADH y aldosterona.

La secreción de ADH desde los núcleos supraópticos del hipotálamo anterior es estimulada por la reducción de volemia y el aumento de la osmolalidad. Esta última, es consecuencia, sobre todo, del aumento de sodio en el líquido extracelular. Los receptores de volemia están localizados en las aurículas y arterias pulmonares, y los osmorreceptores están localizados

cerca de las neuronas productoras de la ADH en el hipotálamo. La hormona antidiurética actúa, sobre todo, en los túbulos conectores del riñón, pero también en los túbulos distales promoviendo la reabsorción de agua.

La aldosterona actúa principalmente en los túbulos distales renales fomentando la reabsorción de sodio y bicarbonato, y aumentando la excreción de potasio e iones hidrógeno. Además, la aldosterona modifica los efectos de las catecolaminas en las células, afectando, así, al intercambio de sodio y potasio a través de las membranas de todas las células. La liberación de grandes cantidades de potasio intracelular hacia el líquido extracelular puede provocar una elevación significativa del potasio sérico, sobre todo, si la función renal está alterada. La retención de sodio y bicarbonato puede producir alcalosis metabólica con empeoramiento de la liberación de oxígeno a los tejidos. Después de la lesión, la excreción de sodio en la orina puede bajar hasta 10-25 mmol/24 h, y la de potasio puede aumentar hasta 100-200 mmol/24 h.

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LOS SUSTRATOS

CARBOHIDRATOS

Los pacientes en estado crítico desarrollan una intolerancia a la glucosa parecida a la que existe en el embarazo y en pacientes diabéticos. Esto es resultado de mayor movilización y menor utilización de glucosa por los tejidos. Aumenta la producción de glucosa y la glucemia es mayor de lo normal.

Las catecolaminas, los glucocorticoides y el glucagón movilizan la glucosa a partir del glucógeno almacenado en el hígado. Las reservas de glucógeno son limitadas y la glucosa puede ser extraída del glucógeno sólo durante 12-18 h. Inicialmente, los niveles de insulina son suprimidos (generalmente en unas 8 unidades/ml) por efecto de la actividad adrenérgica del shock en la desgranulación de las células β del páncreas. Después, la neoglucogénesis es estimulada por los corticoides y el glucagón. La insulina suprimida favorece la liberación de aminoácidos desde el músculo, que quedan disponibles para la neoglucogénesis. La hormona del crecimiento inhibe el efecto de la insulina en el metabolismo de la glucosa.

La tiroxina (T_4) también acelera la neoglucogénesis, pero las concentraciones de triyodotironina (T_3) y

T_4 están generalmente reducidos o son normales en pacientes con traumatismos graves.

Al elevarse la glucemia durante la fase de neoglucogénesis hepática, la insulinemia se eleva a niveles, a veces, muy altos. Siempre que la circulación hepática se mantenga, la neoglucogénesis no se suprimirá por efecto de la hiperinsulinemia o hiperglucemia, porque se requiere una producción acelerada de glucosa en el hígado para el aclaramiento de ácido láctico y aminoácidos, que no se usan para la síntesis proteica. Este período de destrucción de proteína muscular para la neoglucogénesis y la hiperglucemia resultante caracteriza la fase catabólica de la respuesta metabólica al traumatismo.

Se debe controlar cuidadosamente la glucemia después del traumatismo. La hiperglucemia puede exacerbar la insuficiencia ventilatoria y provocar diuresis osmótica e hiperosmolalidad. El nivel óptimo de glucemia se sitúa entre 4 y 10 mmol/l. El mejor control de la glucemia se consigue con dosis repetidas de insulina intravenosa, usando una escala. Sin embargo, debido al grado de resistencia insulínica asociada al traumatismo, las cantidades requeridas pueden ser mucho mayores de lo habitual.

Puede ser necesaria la nutrición parenteral y esto puede exacerbar el problema. Sin embargo, la glucosa sigue siendo el mejor sustrato energético después de traumatismo grave: el 60-70% de los requerimientos calóricos deben ser proporcionados por la glucosa, y el resto debe aportarse con una emulsión de grasas.

GRASAS

La fuente principal de energía después del traumatismo es el tejido adiposo. Los lípidos almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo se movilizan cuando la insulina cae por debajo de 25 unidades/ml. Como resultado de la supresión de la liberación de insulina por la respuesta de catecolaminas tras el traumatismo, hasta 200-500 g de grasa se pueden descomponer diariamente después de un traumatismo grave¹⁴. El factor de necrosis tumoral y, posiblemente, la IL-1 desempeñan un papel en la movilización de los depósitos de grasa.

Las catecolaminas y el glucagón activan la adenilciclase de los adipocitos produciendo adenosina 3':5'-monofosfato (cAMP). Éste activa a la lipasa, que rápidamente hidroliza los triglicéridos liberando

glicerol y ácidos grasos. La hormona del crecimiento y el cortisol también desempeñan un papel en este proceso. El glicerol proporciona sustrato para la neoglucogénesis en el hígado, que obtiene energía por β -oxidación de los ácidos grasos, un proceso inhibido por la hiperinsulinemia.

Los cuerpos cetónicos son liberados a la circulación y son oxidados por todos los tejidos excepto las células sanguíneas y el sistema nervioso central (SNC). Los cuerpos cetónicos son hidrosolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica libremente, permitiendo una rápida adaptación del SNC a la oxidación de los cuerpos cetónicos.

Los ácidos grasos libres proporcionan energía a todos los tejidos y para la neoglucogénesis hepática. Se requiere carnitina, sintetizada en el hígado, para transportar los ácidos grasos dentro de la célula.

Existe un límite de la capacidad de los pacientes traumatizados para metabolizar glucosa, y una alta carga de glucosa hace mucho más difícil el manejo de los pacientes. Por esta razón, el soporte nutricional del paciente traumatizado requiere una mezcla de grasas e hidratos de carbono.

AMINOÁCIDOS

La ingesta de proteínas de un adulto sano oscila entre 80 y 120 g de proteínas; es decir, 1-2 g de proteína/kg por día. Esto equivale a 13-20 g de nitrógeno/día. En ausencia de una fuente exógena de proteínas, los aminoácidos resultan fundamentalmente de la degradación de las proteínas del músculo esquelético. Después de un traumatismo o sepsis, la liberación de aminoácidos aumenta tres o cuatro veces. Este proceso parece inducido por el PIF, que aumenta hasta ocho veces en estos pacientes. El proceso se manifiesta por una pérdida muscular marcada.

El cortisol, el glucagón y las catecolaminas desempeñan también un papel en esta reacción. Los aminoácidos movilizados son usados para neoglucogénesis u oxidación en el hígado y otros tejidos, pero también para la síntesis de proteínas de fase aguda requeridas para la inmunocompetencia, coagulación, cicatrización de heridas y mantenimiento de la función celular.

Ciertos aminoácidos, como el ácido glutámico, la asparagina y el ácido aspártico pueden ser oxidados a piruvato, produciendo alanina, o a 2-oxoglutarato, produciendo glutamina. Los otros deben ser desaminados

antes de ser utilizados. En el músculo, la desaminación se consigue por transaminación desde los aminoácidos de cadena ramificada. En el hígado, los aminoácidos son desaminados mediante urea que se excreta en la orina. Después de un traumatismo grave o sepsis se excretan por la orina hasta 20 g/día de nitrógeno ureico. Puesto que 1 g de nitrógeno ureico deriva de 6,25 g de aminoácidos degradados, esta pérdida proteica es de hasta de 125 g/día.

Un gramo de proteína muscular representa 5 g de masa muscular neta. El paciente de este ejemplo perdería 625 g de masa muscular al día. Una pérdida del 40% de la proteína corporal es generalmente mortal, puesto que la pérdida de la inmunocompetencia produce a la infección masiva. Cuthbertson³ demostró que la excreción de nitrógeno y el hipermetabolismo son máximos varios días después de la lesión, volviendo a valores normales después de varias semanas. Esto es un rasgo característico de la respuesta metabólica a la enfermedad. Las alteraciones más profundas del metabolismo y la mayor pérdida de nitrógeno se observan después de las quemaduras.

Para medir el ritmo de transferencia y utilización de aminoácidos movilizados desde el músculo o infundidos en la circulación, se ha desarrollado la medición de la tasa central de aclaramiento plasmático de aminoácidos (CPCR-AA)¹⁵. Utilizando este método se ha demostrado un gran incremento en la producción periférica y absorción central de aminoácidos por el hígado en pacientes lesionados, especialmente si existe también sepsis. El paciente con reducción importante de proteínas puede mejorar drásticamente con alimentación parenteral o enteral, siempre que exista una buena función hepática. La infusión de aminoácidos en pacientes que al final mueren causa elevaciones altas de la concentración plasmática de aminoácidos, con sólo una elevación leve del CPCR-AA. Esto puede ser resultado de una disfunción hepática causada por anoxia o toxinas liberadas por bacterias responsables de la sepsis. Posiblemente, otra explicación puede ser que existan inhibidores que limitan las respuestas a la IL-1 y PIF.

EL INTESTINO

La mucosa intestinal sintetiza rápidamente aminoácidos. La reducción de aminoácidos provoca atrofia de la mucosa, provocando un fallo de la barrera antibac-

teriana de la mucosa. Esto puede provocar traslado de bacterias desde el intestino al sistema portal y es una causa probable de disfunción hepática, infección masiva y fallo multisistémico después de un traumatismo grave¹⁶. La extensión de la translocación bacteriana en el traumatismo no ha sido definida¹⁷. La presencia de alimento en la luz intestinal es un estímulo importante para el crecimiento de las células de la mucosa. La alimentación oral se interrumpe invariablemente después del traumatismo grave. La administración de glutamina puede ser insuficiente para el crecimiento de las células de la mucosa, y puede haber un incremento en la liberación de endotoxinas, translocación bacteriana e hipermetabolismo. La nutrición precoz (en 24-48 h), y preferentemente enteral en vez de parenteral, puede evitar o reducir esos acontecimientos.

La fase anabólica

Durante esta fase, el paciente tiene un balance nitrogenado positivo, recupera peso y restaura depósitos grasos. Las hormonas que contribuyen al anabolismo son la hormona del crecimiento, los andrógenos y los 17 β -cetoesteroides. La utilidad de la hormona del crecimiento y también, más recientemente, del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), para revertir el catabolismo después de la lesión depende totalmente de una ingesta calórica adecuada¹⁸.

Importancia clínica y terapéutica

La supervivencia después de la lesión depende del balance entre la extensión del daño celular, la eficacia de la respuesta metabólica y la efectividad del tratamiento.

La hipovolemia causada por pérdidas externas y cambios internos de fluido extracelular parece ser el desencadenante más importante de la secuencia metabólica. El miedo y el dolor, la lesión tisular, la hipoxia y las toxinas de la infección invasiva se añaden al factor iniciador de la hipovolemia. El grado en que el organismo es capaz de compensar el daño es asombroso, aunque, a veces, los mecanismos compensadores son perjudiciales para el paciente. Es importante una adecuada reanimación para contrarrestar el estímulo hipovolémico. Una vez iniciados los cambios hormonales, los efectos de estas hormonas no cesan simplemente porque su secreción haya sido apagada por la reposición de la volemia.

Así, una vez comenzados los efectos metabólicos de la lesión, la restitución terapéutica o endógena de la volemia puede disminuir la gravedad de las consecuencias metabólicas, pero no puede evitarlas.

La movilización y almacenamiento de los sustratos energéticos, hidratos de carbono, grasas y proteínas son regulados por la insulina, en equilibrio con las catecolaminas, el cortisol y el glucagón. Sin embargo, la infusión de hormonas sólo provoca una respuesta limitada.

Los pilares fundamentales son una reanimación rápida, mantenimiento del aporte de oxígeno a los tejidos, eliminación de tejidos desvitalizados o pus, y el control de la infección. La mejor terapia metabólica es la atención quirúrgica excelente.

El tratamiento debe ir dirigido a eliminar los factores desencadenantes de la respuesta. tienen gran importancia una buena reanimación, la eliminación del dolor, el desbridamiento quirúrgico y, cuando sea necesario, el drenaje de abscesos y la administración de antibióticos adecuados, junto con un soporte respiratorio y nutricional para ayudar a los mecanismos de defensa.

REFERENCIAS

1. Moore FD. Metabolic Care of the Surgical Patient. Philadelphia: WB Saunders Co., 1959.
2. Dudrick SJ, Baue AE, Eisman B et al., eds. The metabolic response to trauma. In: Manual of Pre-operative and Postoperative Care, 3rd edn. Philadelphia: WB Sanders Co., 1983: 15-37.
3. Cuthbertson D. Observations on disturbance of metabolism produced by injury of the limbs. Q J Med 1932;25:233-6.
4. Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal immune axis. Arch Surg 1992;127:12 1463-74.
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
6. Heideman M, Gelin L-E. The general and local response to injury related to complement activation. Acta Chir Scand Suppl 1979;489:215-23.
7. Kapur MM, Jain P, Gidh M. The effect of trauma on serum C3 activation, and its correlation with Injury Severity Score in man. J Trauma 1986;26:464-6.
8. Zilow G, Sturm JA, Rother U, Kirschfink M. Complement activation and the prognostic value of C3a in patients at risk of adult respiratory distress syndrome. Clin Expl Immunol 1990;79:151-7.
9. Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG et al. The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. J Trauma 1984;24:99-105.

10. Porte D, Robertson RP. Control of insulin by catecholamines, stress, and the sympathetic nervous system. *Fed Proc* 1973;32:1792-96.
11. Needleman P, Greenwald JF. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986;314:828-34.
12. Roumen RMH, Redl H, Schlag G et al. Scoring systems and blood lactate concentrations in relationship to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* 1993;35:349-55.
13. Long CL, Spencer JL, Kinney JM et al. Carbohydrate metabolism in man: effect of elective operations and major injury. *J Appl Physiol* 1971;31:110-16.
14. Shaw JHF, Wolfe RR. An integrated analysis of glucose, fat and protein metabolism in severely traumatized patients: Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1989;209:63-72.
15. Pearl RH, Clowes GHA, Hirsch EF et al. Prognosis and survival as determined by visceral amino acid clearance in severe trauma. *J Trauma* 1985;25:777-83.
16. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard K. Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 1990;77:487-92.
17. Moore FA, Moore EE, Poggetti R et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991;31:629-38.
18. Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH et al. Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann Surg* 1980;192:491-504.

SHOCK

Definición de shock

El shock se define como la circulación inadecuada de la sangre hasta los tejidos, que provoca hipoxia celular. Esto produce al principio una lesión celular reversible inducida por la isquemia. Si el proceso es suficientemente grave o prolongado promueve finalmente disfunción y lesión orgánica con daño celular irreversible. Los mecanismos precisos responsables de la transición de lesión reversible a irreversible y muerte celular no se conocen totalmente, aunque la secuencia bioquímica/morfológica de la progresión de la lesión de isquemia celular ha sido bastante bien dilucidada¹. Si comprendemos los acontecimientos que conducen al daño y muerte celular, podemos ser capaces de intervenir terapéuticamente en el shock, protegiendo a las células dañadas de un daño irreversible y muerte².

Clasificación del shock

La clasificación del shock tiene importancia práctica si entendemos la fisiopatología en términos que puedan representar una diferencia fundamental en el tratamiento. Aunque la definición básica del shock, "flujo insuficiente de nutrientes", permanece constante, se reconocen seis tipos de shock, basados en diferencias fisiopatológicas y de manejo de los pacientes:

1. Hipovolémico
2. Cardiogénico
3. Por compresión cardíaca (taponamiento cardíaco)
4. Inflamatorio (antes denominado shock séptico)
5. Neurogénico
6. Obstrutivo (compresión mediastínica)

En principio, la base fisiológica del shock es la siguiente:

Gasto cardíaco = Volumen latido × Frecuencia cardíaca
 Presión arterial ∝ Gasto cardíaco × Resistencia periférica total.

El volumen latido viene determinado por la precarga y la contractilidad del miocardio, y también por la postcarga.

SHOCK HIPOVOLÉMICO

El shock hipovolémico está causado por una disminución del volumen intravascular. Esto produce una disminución de la presión y el flujo. Se caracteriza por una reducción significativa de las presiones de llenado con disminución consiguiente del volumen latido. El gasto cardíaco se mantiene temporalmente mediante taquicardia compensadora. Con hipovolemia persistente, la presión arterial se mantiene por aumentos reflejos de la resistencia vascular periférica y contractilidad miocárdica mediada por mecanismos neurohormonales.

El shock hipovolémico se divide en cuatro clases, como se ve en la tabla 2.2.

Inicialmente, el organismo compensa el shock de clase I y II. Cuando la pérdida de volemia excede el 30% (shock de clase III y IV), los mecanismos compensatorios ya no son efectivos y la disminución del gasto cardíaco produce una disminución del transporte de oxígeno a los tejidos periféricos. Estos tejidos intentan mantener su consumo de oxígeno, aumentando la extracción de oxígeno. Eventualmente, este mecanismo compensatorio también falla y la hipoxia tisular produce acidosis láctica, hiperglucemia y fallo de la bomba de sodio, con hinchazón celular por la entrada de agua.