
Distrés respiratorio del adulto en el shock séptico. Mediadores moleculares

J. L. Pérez-Arancón, K. Martínez

INTRODUCCIÓN

En 1967 Ashbaugh y cols.¹ describen el desarrollo del fallo respiratorio agudo de doce pacientes graves que presentan disnea, taquipnea, hipoxemia, compliance pulmonar disminuida que no respondía a la terapéutica respiratoria habitual.

El estudio post-mortem de siete de los enfermos revela atelectasias, hemorragia y edema pulmonar, así como zonas de formación de membranas hialinas.

Los rasgos clínicos y anatomopatológicos se parecen a los de la enfermedad de las membranas hialinas del prematuro por lo que proponen el nombre de Síndrome del Distrés respiratorio del adulto (SDRA)².

En la actualidad, al no existir un test diagnóstico específico, el SDRA debe ser descrito en términos de síndrome clínico, que incluye criterios clínicos, radiológicos, fisiológicos y anatomopatológicos, de tal manera que cada grupo de investigación establece los propios^{2,3}.

El SDRA definido por la tetrada de insuficiencia respiratoria progresiva, hipoxemia severa, pulmones rígidos y consolidación radiográfica pulmonar, no es una enfermedad; representa el camino final de la lesión pulmonar causada por una amplia

variedad de agentes nocivos entre los que sobresale la infección^{4,5}.

Es la consecuencia de una respuesta inflamatoria «inapropiada» del organismo mediada en último término por leucocitos⁶.

La endotoxina, en concreto el lipopolisacárido (LPS) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) son las hipótesis que quieren explicar el mecanismo que pone en funcionamiento el proceso⁷⁻¹⁰.

A la vez parece evidente el papel patogénico que ciertas monokinas como TNF y otros péptidos como el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) representan en la septicemia y en los estados de shock séptico^{3,11-16}, así como en las complicaciones subyacentes entre los que se incluye el SDRA¹⁷.

La septicemia es responsable de las elevaciones plasmáticas de TNF. Esta sustancia junto con la endotoxina circulante induce un estado procoagulante. Más tarde el PAI-1, favorece una microtrombosis generalizada con lesiones en varios órganos. En el pulmón se traduce por un intercambio gaseoso deficitario¹⁷. El propósito del estudio es la constatación de estos hechos en el SDRA a nivel arterial y venoso, y valorar la posibilidad de considerar al PAI-1 como marcador biológico de pre-

sentación en el tiempo del cuadro. Indirectamente se puede evaluar la incidencia y la mortalidad del SDRA^{18,19}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Han sido estudiados con carácter prospectivo, 23 pacientes que cumplen criterios de inclusión como enfermos sépticos complicados con SDRA, en los que se determinó, la cifra de endotoxina, TNF, PAI-1, al inicio del proceso y cuando se objetivaron variaciones respiratorias. Las muestras se obtuvieron en condiciones de normotensión.

Para poder establecer comparaciones han sido valorados, durante el mismo período, 30 enfermos con síndrome séptico no complicado, en los que se realizaron idénticas determinaciones. Con objeto de estimar la variabilidad en las tasas de Endotoxina, TNF, PAI-1, se analizó un grupo control de 30 personas voluntarias en su trabajo habitual.

Se incluyeron como enfermos sépticos pacientes con:

1. Sintomatología compatible: (fiebre o hipotermia, hipotensión, diuresis, etc.).
2. Evidencia de foco séptico (por exploración, radiología, método invasivo).
3. Hemocultivos positivos o cultivos repetidos de foco séptico positivos.
4. Leucocitosis o leucopenia; Bicarbonato < 15 mEq; A. Láctico > 1,8 mg/dl.

Estos criterios corresponden modificados a los descritos por Elebute y Bone^{20,21} y se debían cumplir, al menos, los tres primeros.

Se consideró como shock séptico a la situación en la que los trastornos cardiovascularios, no mejoraron en las dos

horas siguientes a la reposición adecuada obligando al uso de fármacos vasoactivos.

Los criterios seguidos como diagnóstico de SDRA fueron:

1. Insuficiencia respiratoria aguda por signos y síntomas clínicos.
2. Evidencia radiológica de infiltrados pulmonares.
3. Hipoxemia progresiva; Pa Oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno < 200 mm Hg.
4. Ausencia de etiología alternativa.

Determinaciones: Estándar de laboratorio; TNF inmunoradiométrico; PAI-1 por actividad biológica; ENDOTOXINA por LIMULUS; Bacteriológicas estándar; Hemodinámicas invasivas; Respiratorias integradas.

Análisis estadístico: Prueba no paramétrica de Mann Whitney.

RESULTADOS

La incidencia del SDRA ha sido de 2,3 por 100.000 habitantes.

La mortalidad global no corregida se establece en un 60,86%.

La edad de enfermos con SDRA es de 50,69 ± 3,74; supervivientes 42,11 ± 5,46; fallecidos 56,21 ± 4,68; sépticos no complicados 43,66 ± 3,36; p < 0,05 entre fallecidos y supervivientes, y entre los fallecidos con enfermos sépticos.

Los valores para el TFN (pg/ml), para p < 0,001, entre controles y sépticos, así como SDRA 1ª y 2ª muestra, se recogen en la tabla 1 y se representan en la figura 1. Los valores para el estudio similar para el PAI-1 (V/ml), p < 0,001, se recogen en la tabla 1 y se representan en la figura 2.

Tabla 1. Relación de mediadores.

	ENDOTOXINA	TNF	PAI-1
Controles	0,35 ± 0,03	2,59 ± 0,53	9,1 ± 1,1
Sépticos	2,06 ± 0,23	47,34 ± 10,25	18,8 ± 1,5
Sdra 1.ª arteria		41,35 ± 11,78	17,9 ± 1,9
Sdra 1.ª vena	2,73 ± 0,37	46,82 ± 12,04	18,1 ± 1,9
Sdra 2.ª Arteria		54,20 ± 16,51	27,2 ± 1,7
Sdra 2.ª Vena	2,39 ± 0,20	46,11 ± 15,85	27,3 ± 1,8

Los valores registrados de Endotoxina (pg/ml) para $p > 0,005$ en SDRA y sépticos se recogen en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La incidencia de 2,3 por 100.000 habitantes, se encuentra dentro de los márgenes

del trabajo prospectivo de Villar¹⁸. La mortalidad de 60,86% está muy próxima a la referida por Mancebo¹⁹. En cuanto a los mediadores, el aumento del TNF relacionado con LPS ha sido demostrado por Michie¹³ al inyectar endotoxina a voluntarios sanos. El TNF induce la liberación con retraso, debido al proceso de síntesis de

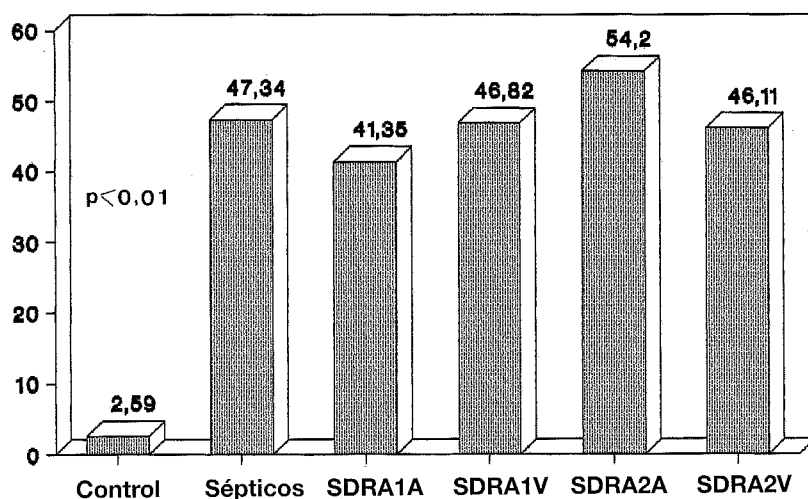


Figura 1. Resultados del estudio de TFN (pg/ml).

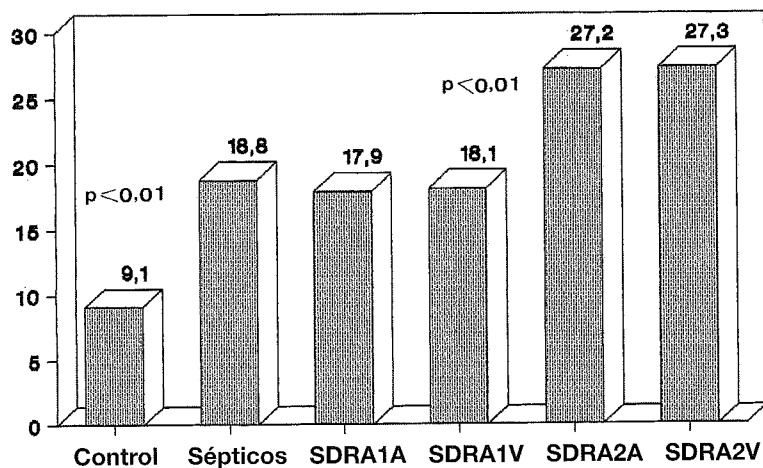


Figura 2. Resultados del estudio del PAI-1 (U/ml).

sentación en el tiempo del cuadro. Indirectamente se puede evaluar la incidencia y la mortalidad del SDRA^{18,19}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Han sido estudiados con carácter prospectivo, 23 pacientes que cumplen criterios de inclusión como enfermos sépticos complicados con SDRA, en los que se determinó, la cifra de endotoxina, TNF, PAI-1, al inicio del proceso y cuando se objetivaron variaciones respiratorias. Las muestras se obtuvieron en condiciones de normotensión.

Para poder establecer comparaciones han sido valorados, durante el mismo período, 30 enfermos con síndrome séptico no complicado, en los que se realizaron idénticas determinaciones. Con objeto de estimar la variabilidad en las tasas de Endotoxina, TNF, PAI-1, se analizó un grupo control de 30 personas voluntarias en su trabajo habitual.

Se incluyeron como enfermos sépticos pacientes con:

1. Sintomatología compatible: (fiebre o hipotermia, hipotensión, diuresis, etc.).
2. Evidencia de foco séptico (por exploración, radiología, método invasivo).
3. Hemocultivos positivos o cultivos repetidos de foco séptico positivos.
4. Leucocitosis o leucopenia; Bicarbonato < 15 mEq; A. Láctico > 1,8 mg/dl.

Estos criterios corresponden modificados a los descritos por Elebute y Bone^{20,21} y se debían cumplir, al menos, los tres primeros.

Se consideró como shock séptico a la situación en la que los trastornos cardiocirculatorios, no mejoraron en las dos

horas siguientes a la reposición adecuada obligando al uso de fármacos vasoactivos.

Los criterios seguidos como diagnóstico de SDRA fueron:

1. Insuficiencia respiratoria aguda por signos y síntomas clínicos.
2. Evidencia radiológica de infiltrados pulmonares.
3. Hipoxemia progresiva; Pa Oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno < 200 mm Hg.
4. Ausencia de etiología alternativa.

Determinaciones: Estándar de laboratorio; TNF inmunoradiométrico; PAI-1 por actividad biológica; ENDOTOXINA por LIMULUS; Bacteriológicas estándar; Hemodinámicas invasivas; Respiratorias integradas.

Análisis estadístico: Prueba no paramétrica de Mann Whitney.

RESULTADOS

La incidencia del SDRA ha sido de 2,3 por 100.000 habitantes.

La mortalidad global no corregida se establece en un 60,86%.

La edad de enfermos con SDRA es de 50,69 ± 3,74; supervivientes 42,11 ± 5,46; fallecidos 56,21 ± 4,68; sépticos no complicados 43,66 ± 3,36; p < 0,05 entre fallecidos y supervivientes, y entre los fallecidos con enfermos sépticos.

Los valores para el TFN (pg/ml), para p < 0,001, entre controles y sépticos, así como SDRA 1ª y 2ª muestra, se recogen en la tabla 1 y se representan en la figura 1. Los valores para el estudio similar para el PAI-1 (V/ml), p < 0,001, se recogen en la tabla 1 y se representan en la figura 2.

Tabla 1. Relación de mediadores.

	ENDOTOXINA	TNF	PAI-1
Controles	0,35 ± 0,03	2,59 ± 0,53	9,1 ± 1,1
Sépticos	2,06 ± 0,23	47,34 ± 10,25	18,8 ± 1,5
Sdra 1.ª arteria		41,35 ± 11,78	17,9 ± 1,9
Sdra 1.ª vena	2,73 ± 0,37	46,82 ± 12,04	18,1 ± 1,9
Sdra 2.ª Arteria		54,20 ± 16,51	27,2 ± 1,7
Srda 2.ª Vena	2,39 ± 0,20	46,11 ± 15,85	27,3 ± 1,8

Los valores registrados de Endotoxina (pg/ml) para $p > 0,005$ en SDRA y sépticos se recogen en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La incidencia de 2,3 por 100.000 habitantes, se encuentra dentro de los márgenes

del trabajo prospectivo de Villar¹⁸. La mortalidad de 60,86% está muy próxima a la referida por Mancebo¹⁹. En cuanto a los mediadores, el aumento del TNF relacionado con LPS ha sido demostrado por Michie¹³ al inyectar endotoxina a voluntarios sanos. El TNF induce la liberación con retraso, debido al proceso de síntesis de

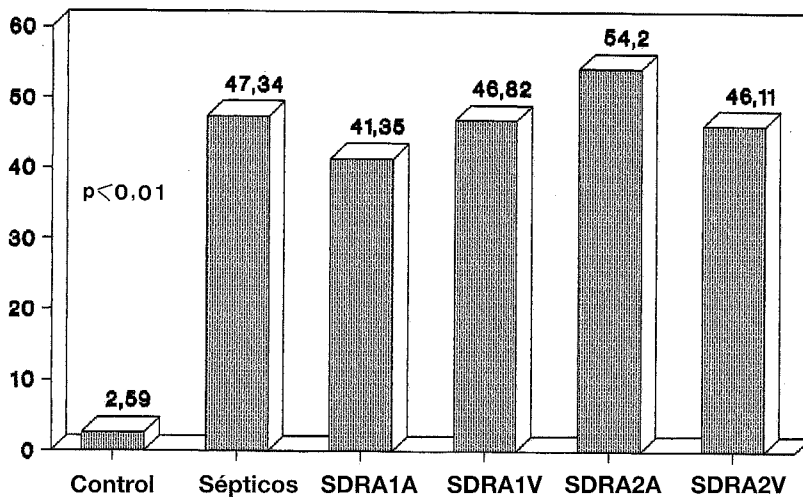


Figura 1. Resultados del estudio de TNF (pg/ml).

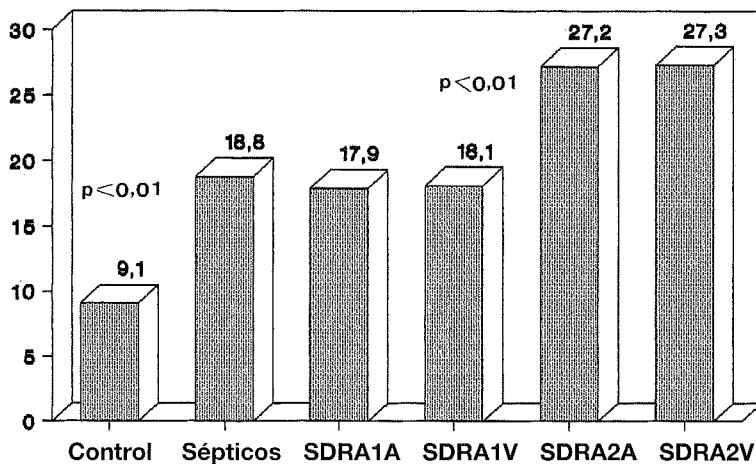


Figura 2. Resultados del estudio del PAI-1 (U/ml).

PAI-1 como señalan Pralong¹⁵, Van Hinsbergh¹⁶ y Suffredini²². Altos niveles de TNF se muestran en los enfermos con shock séptico respecto a los que presentan septicemia como indica Damas¹¹ y Pérez Arancón¹⁷.

Similar elevación sucede con el PAI-1 como expresión de los mediadores sobre el endotelio, cuya respuesta es más persistente como indican Hesselvik¹² y Pérez Arancón¹⁷. En el estudio, las muestras se recogen fuera de fases de «hipoperfusión» para que «no» sean representativas de shock séptico sino de SDRA. Las diferencias en las tasas de PAI-1 en la segunda evaluación deben ser atribuidas a la respuesta propia del endotelio vascular, órgano diana de la acción de los mediadores, que participa de una forma más constante y prolongada al estímulo de los compuestos monocíticos y a la presencia de complejos trombínicos formados por la actuación sobre el sistema de coagulación del LPS y del TNF. Estos hechos que concurren en la anatomía pulmonar del SDRA inducen a pensar que el PAI-1 puede ser un marcador biológico de presentación en el tiempo, siempre que exista un cuadro clínico sospechoso y factores de riesgo.

CONCLUSIÓN

La cifra secuencial de PAI-1, en presencia de factores de riesgo y clínica dudosa de SDRA, puede ser marcador biológico del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASHBAUGH D G, BIGELOW D B, PETTY T L, LEVINE B E. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
2. ARTIGAS A. Definición del SDRA. Concepto y descripción clínica. En: Síndrome de distrés respiratorio del adulto. ARTIGAS A., ed. Barcelona: MCR S.A. 1993; 9-14.
3. ROCKER G M, WISEMAN M S, PERSON D, SHALE D J. Criterios diagnósticos de síndrome de distrés respiratorio del adulto: Nueva Valoración. *Lancet (Ed Esp)* 1989; 14: 365-368.
4. HANKELN K B, GRONEMEYER R, HELD A, BOEHMERT F. Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiologies. *Crit Care Med* 1991; 19: 642-649.
5. MARTÍN M A. The Respiratory Distress syndrome in Adults with Gram-negative sepsis. En: Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Vincent J L, ed. Berlin Springer-Verlag 1991: 182-191.
6. MARTÍN T R, PISTORESE B P, HUDSON L D, MAUNDER R J. The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome. Implications for the pathogenesis of lung infections. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 254-262.
7. BENGTSOON A. Cascade system activation in shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 98: 7-10.
8. BRIGHAM K, SPRAGG R. Tercera conferencia internacional sobre el síndrome del distrés respiratorio del adulto. *Intensive Care Med* 1989; 15: 315-317.
9. PARTONS P E, WORTHEN G S, MOORE E E, TATE R M, HENSON P M. The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome. *An Rev Respir Dis* 1989; 140: 294-301.
10. PÉREZ-ARANCÓN J L, MARTÍNEZ K, PÁRAMO J A, TIRAPU T P, BARADO J, ANGUIANO P. Mediadores moleculares y síndrome del distrés respiratorio de adulto. *Sangre* 1993; 38: 24S.
11. DAMAS P H, REUTER A, GYSEN P H, DEMONTY J, LAMY M, MANCHIMONT P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in human *Crit Care Med* 1989; 17: 975-978.
12. HESSELVIK J F, BLOMBAK M, BRODIN B, MALLER R. Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: Relation to outcome. *Crit Care Med* 1989; 17: 724-733.
13. MICHIE H R et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New Engl J Med* 1988; 318: 1481-1486.
14. PÁRAMO J A, PÉREZ-ARANCÓN J L, SERRANO M, ROCHA E. Types 1 and 2 plasminogen activator inhibitor and tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Thromb Haemost* 1990; 64: 3-6.
15. PRALONG G, CALANDRA T, GLAUSER M. Plasminogen activator inhibitor 1; A new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989; 61: 459-462.
16. VAN HINSBERGH V W M, KOOISTRA T, VAN DEN BERG E A, PRICEN H M G, FIERS W, EMEIS J J. Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor

DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO EN EL SHOCK SÉPTICO...

- in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo. *Blood* 1988; 72: 1467-1473.
17. PÉREZ-ARANCÓN J L. Análisis del shock séptico: Parámetros biológicos implicados en el pronóstico y estudio de mediadores moleculares. Tesis doctoral. Universidad de Navarra. Pamplona 1990.
 18. VILLAR J, SLUTSKY A S. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814-816.
 19. MANCEBO J, ARTIGAS A. A clinical study of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1987; 15: 243-246.
 20. ELEBUTE E, STONER H B. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70: 29-31.
 21. BONE R C, FISHER C J, CLEMMER T P, SLOTMAN G J, METZ C A, BALK R A. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-393.
 22. SUFFREDINI A F, HARPEL P, PARRILLO J E. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *New Engl J Med* 1989; 320: 1165-1172.