
Mediadores moleculares y fracaso multiorgánico en la septicemia

K. Martínez, J.L. Pérez Arancón

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de fracaso multiorgánico (SDMO) es un cuadro descrito inicialmente en 1975¹, caracterizado por el deterioro progresivo de múltiples sistemas de órganos² y encontrado en una gran variedad de grupos de pacientes^{3,5}. El nombre de fracaso multiorgánico fue propuesto por Eiseman en 1977⁴. Los términos "insuficiencia orgánica progresiva o secuencial", "fallo multiorgánico"⁴, y "fallo orgánico multisistémico"⁶ fueron introducidos para describir un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de alteraciones en la función orgánica no explicables de otra manera en los pacientes críticamente enfermos. El fenómeno que estos términos describen es cada vez más frecuente, no sólo como resultado de los progresos en la tecnología de apoyo vital (tanto medicación como maquinaria) sino también como resultado de la aplicación de estas tecnologías a una población de pacientes de un riesgo cada vez más elevado.

La patogenia de los estados sépticos es muy discutida últimamente, y está sometida a múltiples variaciones a medida que el conocimiento de la misma se hace más profundo. Van desde la teoría tóxico-direc-

ta de Hardamg (1967), pasando por la interpretación tóxico-alérgica (1969), la mediada por endógeno leucocitario (1982), o por la interleukina (1984) hasta la actualidad en relación con el Factor de Necrosis Tumoral y el Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 (1986).

Este estudio pretende ahondar en el conocimiento de la liberación de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 (PAI-1) y de la acción de ambos, así como la de la endotoxina en el desencadenamiento y/o el mantenimiento del Fracaso Multiorgánico en los pacientes con septicemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron, con carácter prospectivo, 30 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, en los que se determinaron, entre otras, las cifras de endotoxina, TNF y PAI-1.

Con objeto de estimar la probable variabilidad existente en las tasas de endotoxina, TNF y PAI-1, se analizó un grupo control de 30 sujetos, voluntarios en su trabajo habitual, sin signos ni síntomas de infección.

Los enfermos incluidos en el estudio debían cumplir los criterios de inclusión como enfermos con SDMO, esto es, la presencia de alteración de la función orgánica en pacientes agudos de tal forma que la homeostasis fuera inmanejable sin intervención. Para ello debían presentar disfunción de al menos dos sistemas orgánicos. La disfunción de cada sistema orgánico se basaba en los siguientes criterios:

1. Sistema respiratorio: frecuencia respiratoria mayor o igual a 45 respiraciones/minuto, en ausencia de patología de tipo restrictivo; y/o ventilación mecánica durante 3 ó más días, o FiO_2 mayor de 0,4 y/o PEEP mayor de 5 cms H_2O .

2. Sistema cardiocirculatorio: presión arterial media menor o igual a 50 mm Hg o necesidad de cargas de volumen y/o drogas vasoactivas para mantener una presión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg; y/o frecuencia cardíaca menor o igual a 50 latidos por minuto; y/o taquicardia o fibrilación ventricular.

3. Sistema renal: creatinina sérica mayor o igual a 3 mg/dl, tanto en oliguria como en poliuria.

4. Sistema neurológico: Escala de coma de Glasgow menor o igual a 6 (en ausencia de sedación y/o de enfermedad de base neurológica).

5. Sistema hemocoagulativo: hematocrito menor o igual a 20%; y/o leucocitos menor de 3.000/ml o más de 14.000/ml; y/o plaquetas menor de 50.000/ml; y/o disminución del índice de protrombina en 40%.

6. Sistema digestivo: hemorragia diagnosticada por endoscopia y que requiere transfusión de al menos 2 unidades de sangre en 24 horas; y/o enteritis necrotizante diagnosticada mediante endoscopia; y/o pancreatitis hemorrágica y/o perforación intestinal y/o colecistitis alitiásica, mediante confirmación quirúrgica.

Determinación de endotoxina

Se colecciona la muestra de sangre (5 ml) en tubo heparinizado. Se mantiene la muestra en hielo para evitar la degradación de la endotoxina. Se centrifuga la sangre a 200 x g durante 10 minutos a 4°C para obtener un plasma rico en plaquetas.

La técnica se fundamenta en el hecho de la catalización por parte de la endotoxina de las bacterias Gram negativas de la activación de un proenzima en el Lisado del Limulus. La enzima así formada libera p-nitroanilina (pNA) del sustrato S-2423. Tras detener la reacción con ácido acético, la tasa de liberación de pNA es medida fotométricamente. Hay una correlación lineal entre la absorción y la cantidad de endotoxina (Coatest Endotoxin, KABI Diagnostica).

Determinación de PAI-1

Se colecciona la muestra de sangre (5 ml) en citrato trisódico, e inmediatamente se coloca en hielo. El plasma se obtiene por centrifugación durante 10 minutos a 40°C, y se almacena a -70°C.

El fundamento de la técnica se basa en adicionar t-Pa e incubar durante 1 minuto a 37°C en plasma diluido más de cuatro veces en 0,02M Tris HCl, 0,1M NaCl, 0,01% Triton X-100 pH=8,8. Las muestras se acidifican con 0,16M HCl y se incuban 10 minutos a temperatura ambiente. El pH se ajusta con 0,16M NaOH. La medición del t-Pa residual se hace por espectrofotometría (la actividad del inhibidor se expresa en unidades de activador del plasminógeno inhibidas por ml).

Determinación de TNF

Se recoge sangre (5 ml) en tubo heparinizado. El plasma se obtiene por centrifugación durante 10 minutos a 4°C, y se almacena a -70°C.

La técnica se fundamenta en adicionar anti-TNF- α y consta de dos fases: en la primera, los tubos tapizados con anti-TNF son incubados con 200 ml de TNF estándar (0-5000 pg/ml) y se determina la curva de concentración con los valores (en cpm) obtenidos tras incubación subsiguiente con anti-TNF monoclonal marcado con I125. En la segunda fase, las muestras problema son incubadas del mismo modo, y el residuo de radioactividad es determinado por contador gamma durante 60 segundos. La radioactividad es directamente proporcional a la concentración del antígeno. La concentración, en pg/ml, en las muestras es obtenida por interpolación de cpm estimadas en la curva estándar. (Ensayo inmu-

norradiométrico: IRE-MEDGENIX-TNF- α , Bélgica).

Análisis estadístico

Las muestras cualitativas se analizaron mediante el test de Fisher. Se aplicó el test de Student para analizar las variables cuantitativas. El porcentaje de significación exigido fue de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se han estudiado 30 pacientes que cumplen los criterios de inclusión como enfermos con disfunción multiorgánica. Al mismo tiempo se analizó un grupo control de 30 personas sanas, en su trabajo habitual.

Las edades medias fueron de $41,9 \pm 1,74$ años en el grupo control, y de $47,33 \pm 3,11$ en el grupo de pacientes. No existía diferencia significativa para la edad entre los grupos. La distribución por sexo fue la siguiente: el total de varones en el grupo de enfermos fue de 21 y en el grupo control

de 18. El total de mujeres en el grupo de enfermos fue de 9 y en el grupo control de 12. No existe diferencia significativa para el sexo entre los grupos.

Fallecieron 12 pacientes, siendo la mortalidad de un 40%. La mortalidad fue de un 20% para aquellos con fallo de 3 órganos, de 71,42% para aquellos con 5 y del 100% para los que tenían 6 órganos disfuncionantes. La mortalidad se relacionaba con la edad de modo que de 9 pacientes con edades de 55 y 64 años fallecieron 5 (55,5%), y de los mayores de 65 años fallecieron todos (100%).

Endotoxina (Fig. 1)

Los resultados hallados en cuanto a niveles de endotoxina en el grupo de enfermos y en el grupo control fueron:

Grupo	Media \pm Error estándar	
Control	$0,35 \pm 0,034$	
SDMO	$2,86 \pm 0,297$	$p < 0,001$

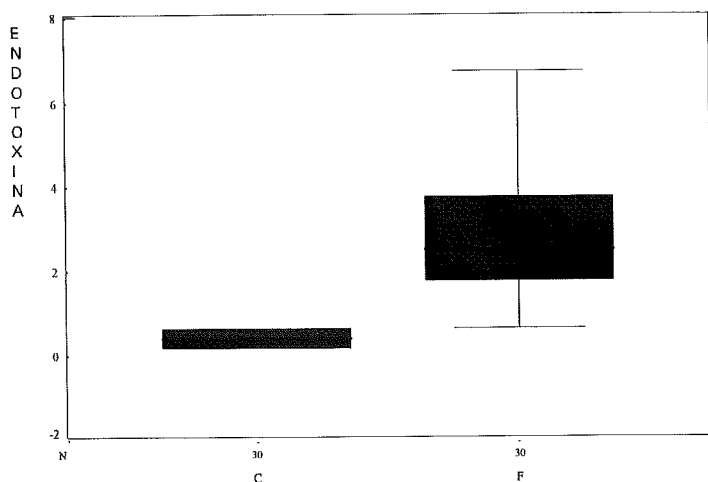


Figura 1. Niveles de endotoxina en grupo Control y en grupo de pacientes con SDMO.

TNF (Fig. 2)

Los resultados hallados en cuanto a niveles de TNF en el grupo de enfermos y en el grupo control fueron:

Grupo	Media ± Error estándar	
Control	2,82 ± 0,550	
SDMO	48,68 ± 13,934	p<0,003

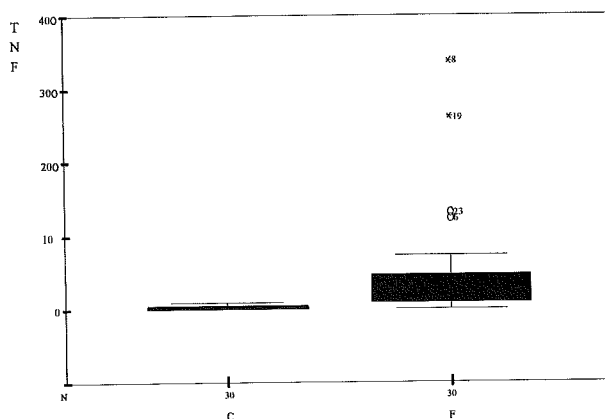


Figura 2. Niveles de TNF en grupo Control y en grupo de pacientes con SDMO.

Los niveles de TNF se hallaban más aumentados en aquellos pacientes con mayor número de sistemas disfuncionantes.

PAI-1 (Fig. 3)

Los resultados en cuanto a niveles de PAI-1 en el grupo de enfermos y en el grupo control fueron:

Grupo	Media ± Error estándar	
Control	8,53 ± 1,149	
SDMO	25,43 ± 1,437	p<0,001

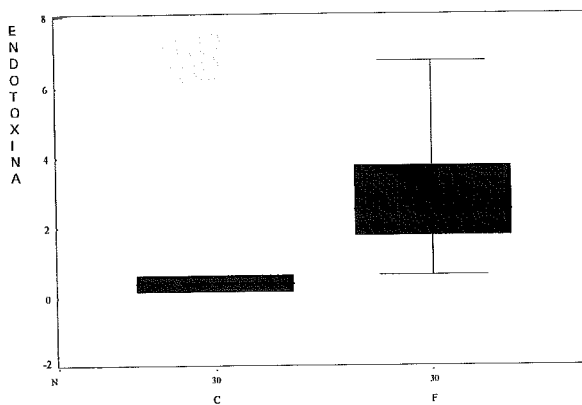


Figura 3. Niveles de PAI-1 en grupo Control y en grupo de pacientes con SDMO.

Los niveles de PAI-1 se hallaban más aumentados en aquellos pacientes con mayor número de sistemas disfuncionantes.

DISCUSIÓN

El aumento de la mortalidad de los enfermos con SDMO con la edad es un hecho señalado previamente por Knaus y cols.⁷. La relación entre número de órganos disfuncionantes y pronóstico fatal es similar en nuestro estudio a la descrita por Fry⁶, quien observa un aumento de la mortalidad desde el 60% al 100% con el fracaso de cuatro o más sistemas.

Michie y cols.⁸ objetivan en 16 pacientes a los que infundieron recombinante humano de TNF los mismos cambios metabólicos y clínicos que con la inyección de endotoxina de *E. coli*.

Pinsky y cols.⁹ evalúan durante las primeras 48 horas las tasas de TNF en 52 enfermos de los cuales 35 han sido clasificados como sépticos, objetivando elevaciones importantes de las mismas, y dentro de ellas aprecian que el nivel más alto se corresponde con los pacientes que evolucionan a disfunción multiorgánica, y se relacionan con el número de órganos disfuncionantes y con la mortalidad.

Hesselvik y cols.¹⁰ estudian 53 pacientes con infección severa objetivando que los niveles más altos de PAI-1 se relacionan con los pacientes que fallecen y que presentan mayor afectación orgánica.

Las conclusiones del presente trabajo son:

1. La edad es un factor pronóstico en el SDMO con septicemia, y llega al 100% en los pacientes mayores de 65 años.
2. La mortalidad en el SDMO aumenta en proporción directa con el número de órganos disfuncionantes.
3. La endotoxina no sirve como predictor del SDMO en la sepsis.
4. Los niveles elevados de TNF en pacientes con cuadro clínico compatible

pueden servir como predictor de la aparición de SDMO.

5. La elevación de los niveles de TNF aumenta junto con el número de sistemas disfuncionantes y puede servir como indicador pronóstico en el SDMO.

6. Los niveles elevados de PAI-1 en pacientes con cuadro clínico compatible pueden servir como predictor de la aparición de SDMO.

7. La elevación de los niveles de PAI-1 aumenta junto con el número de sistemas disfuncionantes y puede servir como indicador pronóstico en el SDMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. BAUE AE. Multiple, progressive, or sequential system failure: A syndrome for the 1970's. Arch Surg 1975; 110: 779-781.
2. BARTON R, CERRA FB. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome. Chest 1989; 96: 1153-1160.
3. DE CAMP MM, DEMLING RH. Posttraumatic multisystem organ failure. JAMA 1988; 260: 530-534.
4. EISEMAN B, BEART R, NORTON L. Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet 1977; 144: 323-326.
5. SAFFE JR, SULLIVAN JJ, TUOHIG GM et al. Multiple organ failure in patients with thermal injury. Crit Care Med 1993; 21: 1673-1683.
6. FRY DE, PEARLSTEIN L, FULTON R et al. Multiple system failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surg 1980; 115: 136-140.
7. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP et al. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985; 202: 685-693.
8. MICHIE HR, MANOGUE KR, SPRIGGS DR et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 318: 1481-1486.
9. PINSKY MR, VINCENT JL, DEVIERE J, ALEGRE M, KAHN RJ, DUPONT E. Serum cytokine levels in human septic shock. Reaction to multiple-system organ failure and mortality. Chest 1994; 103: 565-575.
10. HESSELVIK JF, BOLMBACK M, BRODIN B et al. Coagulation, fibrinolysis and kallikrein system in sepsis: Relation to outcome. Crit Care Med 1989; 17: 724-733.