

Fisiopatología y Propedéutica Quirúrgica- 3º

Lección 9

Politraumatizado II

**Síndrome de respuesta inflamatoria
sistémica. MODS. MOF. Respuesta
reparadora.**

*Prof. Juan C Montejo González
Curso 2012-2013*

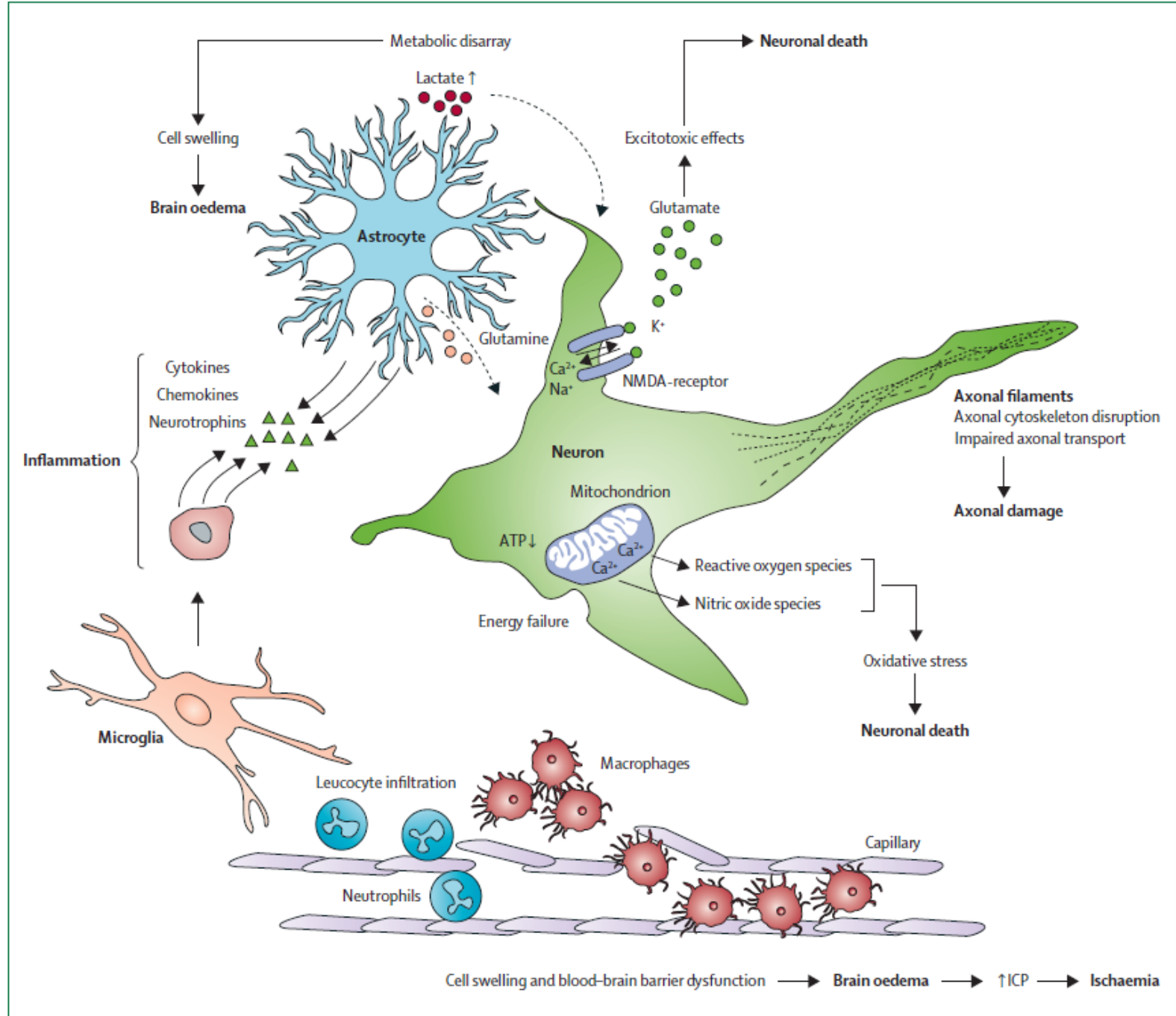
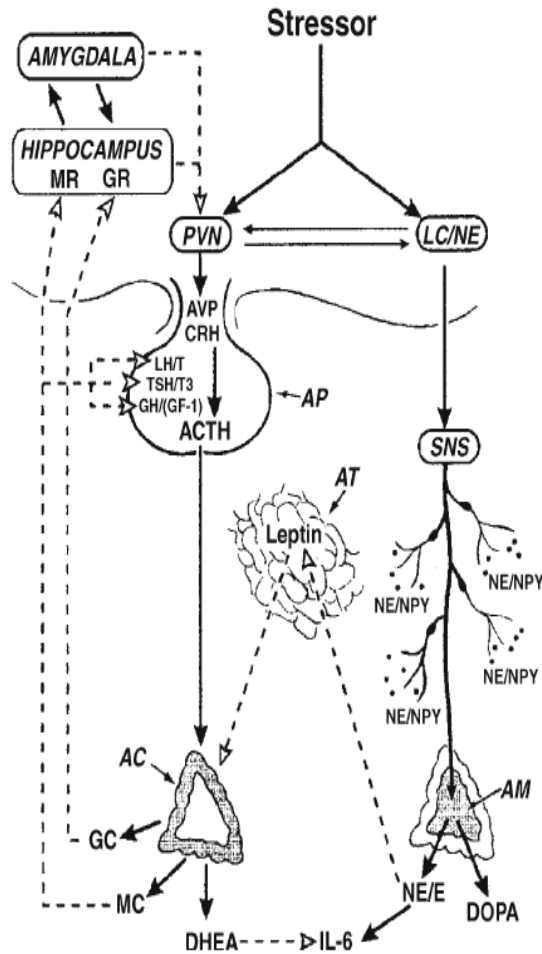


Figure: Pathophysiology of traumatic brain injury

- Post agresión, y sin relación con su etiología, se produce una **respuesta inflamatoria**
- Esta respuesta inflamatoria está **mediada** por
 - las citocinas
 - la activación de los monocitos
 - la expresión del factor tisular
 - las células endoteliales (NO)
 - las hormonas
 - las moléculas de adhesión

Estrés Características	Puntos de referencia
Simpato-adrenal 1 Hipotalamo-pituitario-adrenal	Adrenalina, noradrenalina ACTH, cortisol
Inflamatorio 2	Citocinas, receptores antagonistas de las citocinas, receptores solubles de las citocinas, proteínas de fase aguda, proteína C-reactiva, función de las células inmunes, activación de los marcadores de la células inmunes, tests funcionales de inmunidad
Oxidativo 3	Especies reactivas de oxígeno, NO, enzimas ex: superóxido dismutasa, nutrientes antioxidantes

1



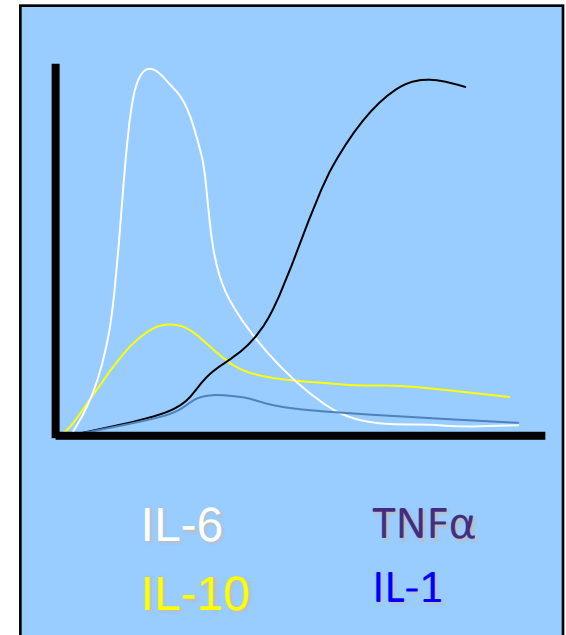
La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y del sistema nervioso simpático se asocia con una alta secreción de hormonas adrenales, particularmente la adrenalina y los glucocorticoides

■ Citocinas Pro-inflamatorias

- TNF- α
- IL-6, IL-1, IL-2, IL-12
- IFN- α

■ Citocinas Anti-inflamatorias

- IL-4, IL-10, IL-13
- Inhibición de los receptores citocínicos pro-inflamatorios

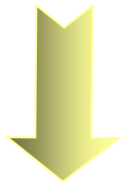


Post agresión

Inflamación y activación del sistema inmune con énfasis en la tormenta citocínica

El estrés oxidativo, incluyendo las *especies reactivas de oxígeno* y los *antioxidantes*

AGRESION



Estrés Metabólico



Peroxidación lipídica
Inactivación enzimática
Alteración redox
Alteración genética
Cadena respiratoria mitocondrial
Actividad $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP-asa}$ de membrana
Canales de Na

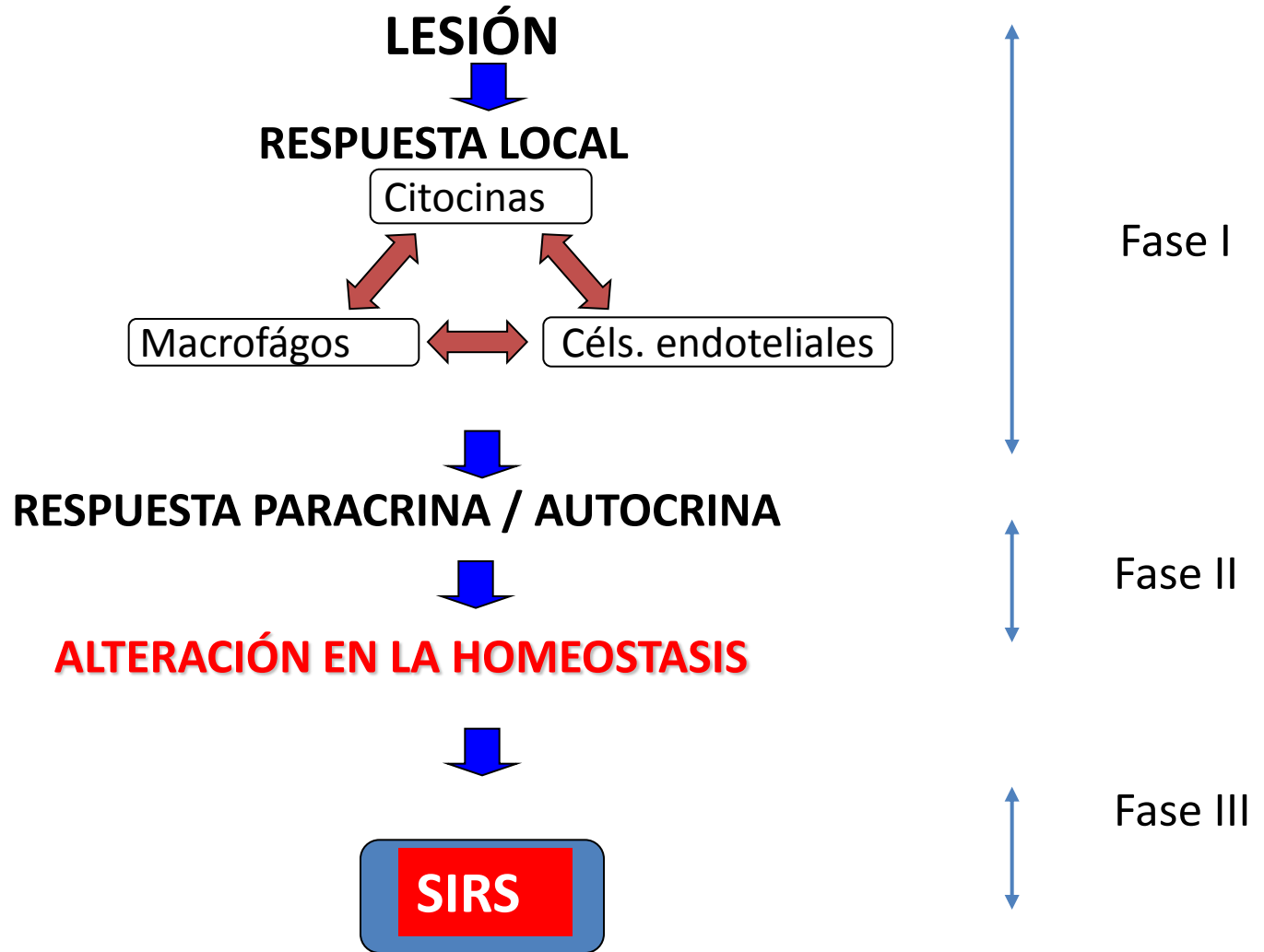
ROS

La consecuencia clínica de una alteración de la homeostasis corporal secundaria a la agresión se conoce como:

**Síndrome de Respuesta Inflamatoria
Sistémica**

SIRS

Cascada de Agresión



Cambios Fisiológicos **METABOLICOS** Asociados a la Respuesta al Estrés

Respuesta	Beneficio Fisiológico	<i>Riesgo Fisiológico Potencial</i>
Catabolismo Proteico	Asegura la disponibilidad de sustratos para la respuesta de fase aguda, neoglucogénesis, cicatrización y función inmune	<i>Pérdida tisular funcional Hipoalbuminemia</i>
Hiperglucemia	Asegura la disponibilidad de sustratos	<i>Hiperglucemia Disfunción inmune Diuresis osmótica Hiperosmolaridad Glicosilación proteica</i>
Lipolisis	Asegura la disponibilidad de sustratos	<i>Hipertrigliceridemia Hipocolesterolemia</i>
Retención de Na & agua	Mantiene el volumen intravascular	<i>Hipo Na - K - Mg Hipervolemia ICC-EAP</i>
Aumento del tono simpático	Aumento del GC Aumento de la disponibilidad de sustratos (glucogenolisis, lipolisis)	<i>Irritabilidad miocárdica Hiperglucemia Inhibición de la insulina Desviación del flujo sanguíneo desde el intestino hacia los órganos centrales</i>

Finalidad de la respuesta metabólica post-agresión

- Contribuir con aminoácidos (hígado y lesiones locales)
- Aumento en los precursores de la neoglucogénesis hepática
- Aporte de ácidos grasos como fuente energética

Movilización de energía y substratos, *desde la masa magra y los depósitos de grasa*, para hacer frente:

inflamación, función inmune y cicatrización

Factores relacionados con la Agresión

Grado de lesión

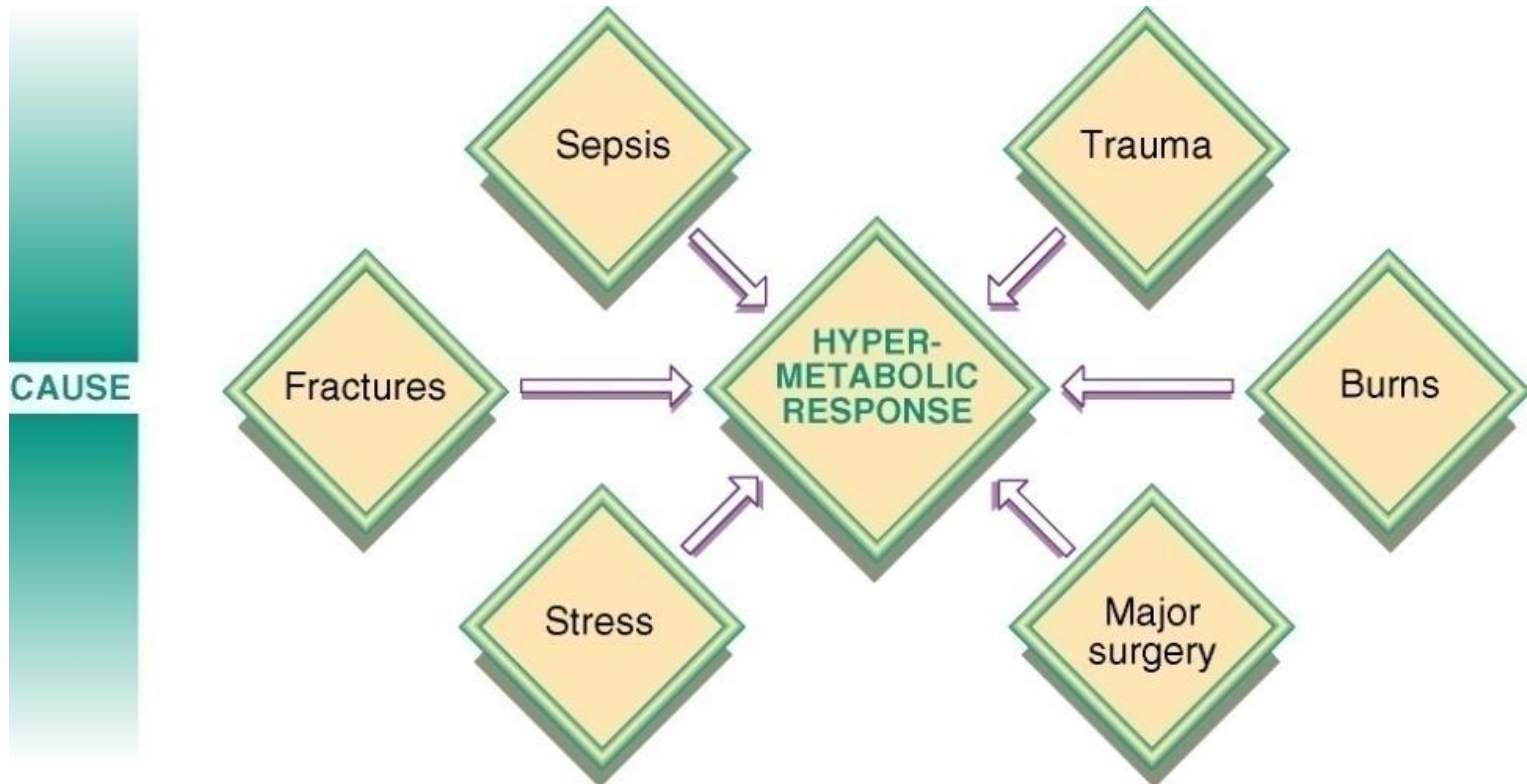
Persistencia de la lesión

Relación (tiempo) con agresiones previas

- Factores del huésped:

edad, enfermedad crónica, nutrición, genética, medicación

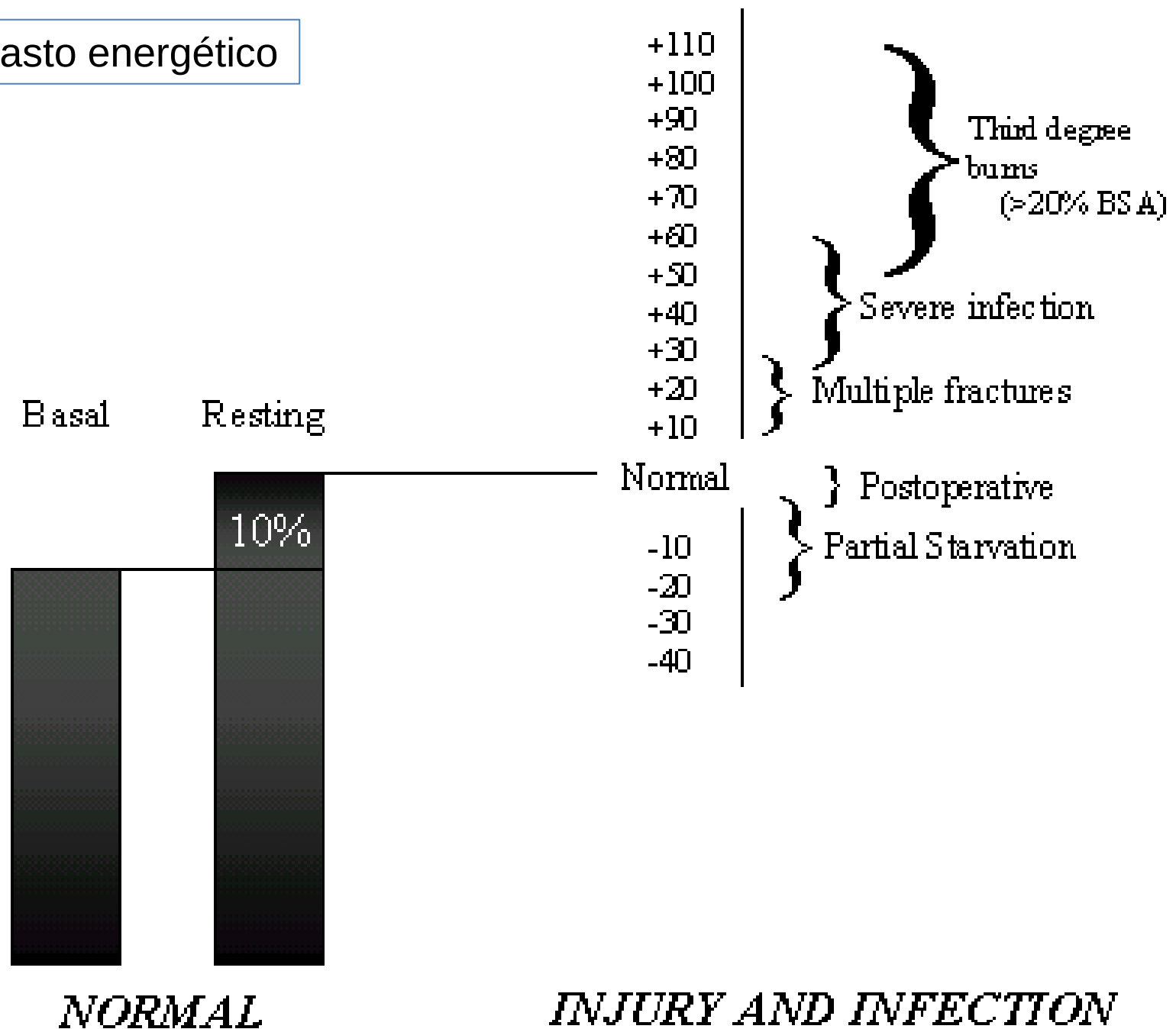
Respuesta metabólica a la agresión



1. Hipercatabolismo
2. Hipermetabolismo

- Elevación en el Gasto Energético
- Catabolismo & alteración en el patrón plasma-músculo de aminoácidos
- Hiperglucemia con RI
- Lipolisis, hiper-trigliceridemia, hipo-colesterolemia y alteración en el patrón plasmático de AGs

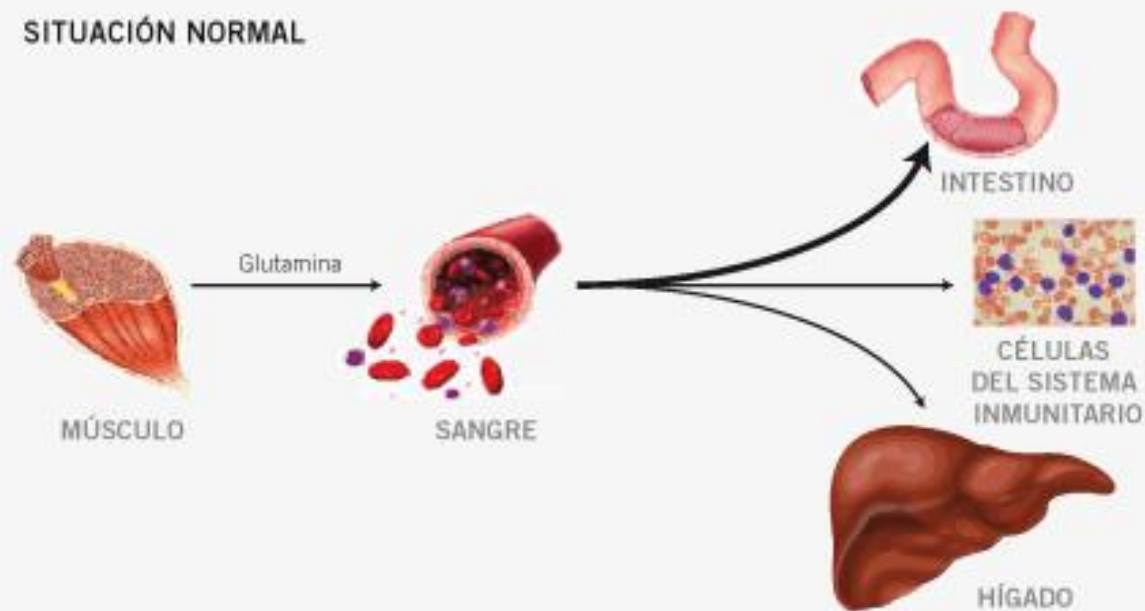
Gasto energético



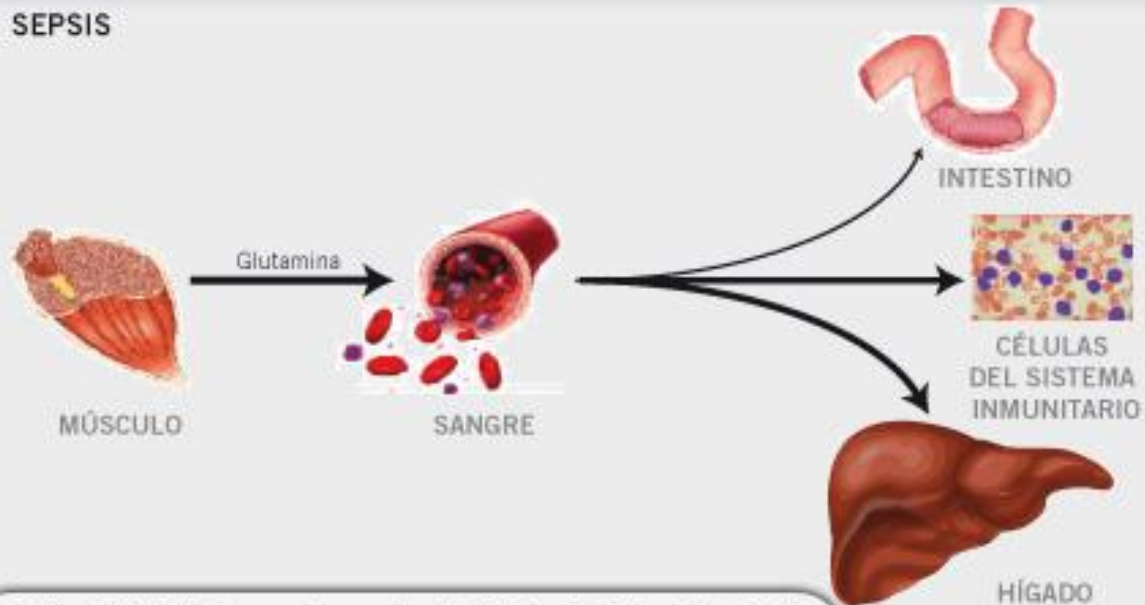
Respuesta al Estrés - Proteínas

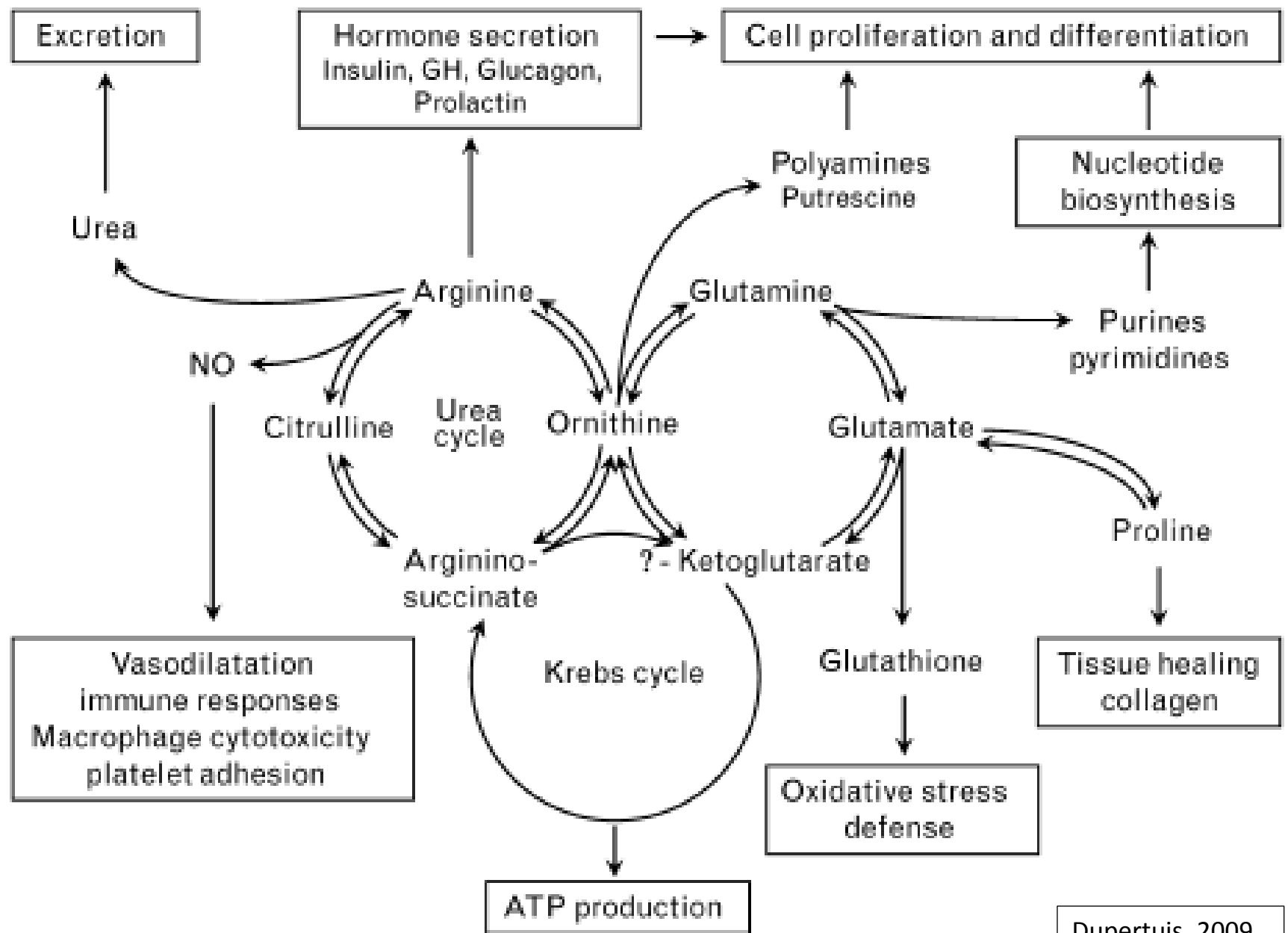
- Mantenimiento de la respuesta de las proteínas de fase aguda
- Síntesis proteica hepática acelerada
- Desequilibrio en el patrón de AAs: **Bajo nivel plasmático y muscular de** Isoleucina, Valina, Triptófano, Treonina, Glutamina, Aspártico & Taurina. **Hiperaminoaciduria**
- Desproporcionada degradación muscular con consumo de ATP

SITUACIÓN NORMAL



SEPSIS

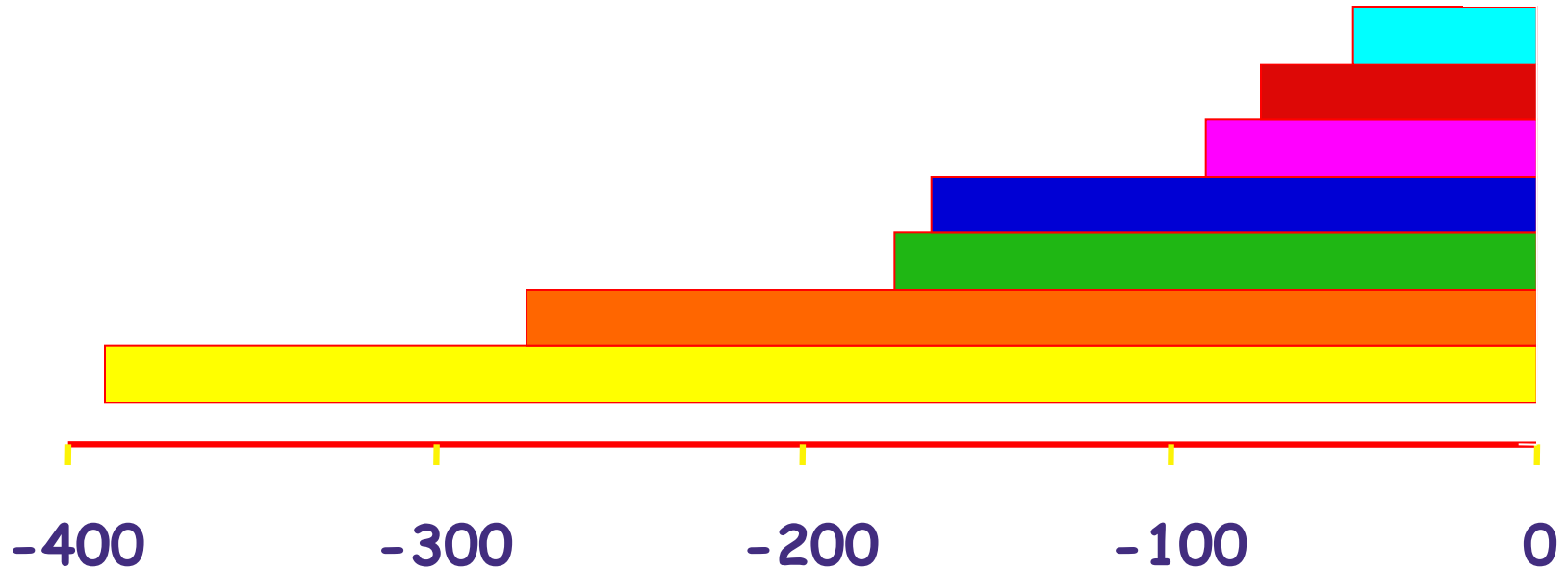




- Pérdida de peso corporal (pérdida del 10-20 % de las proteínas corporales) por autocanibalismo
- La mayor parte de esa pérdida se debe a deplección de músculo esquelético

Pérdidas de Nitrógeno

mg/kg/d



■ TCE

■ Quemado

■ Cir mayor

■ Sepsis

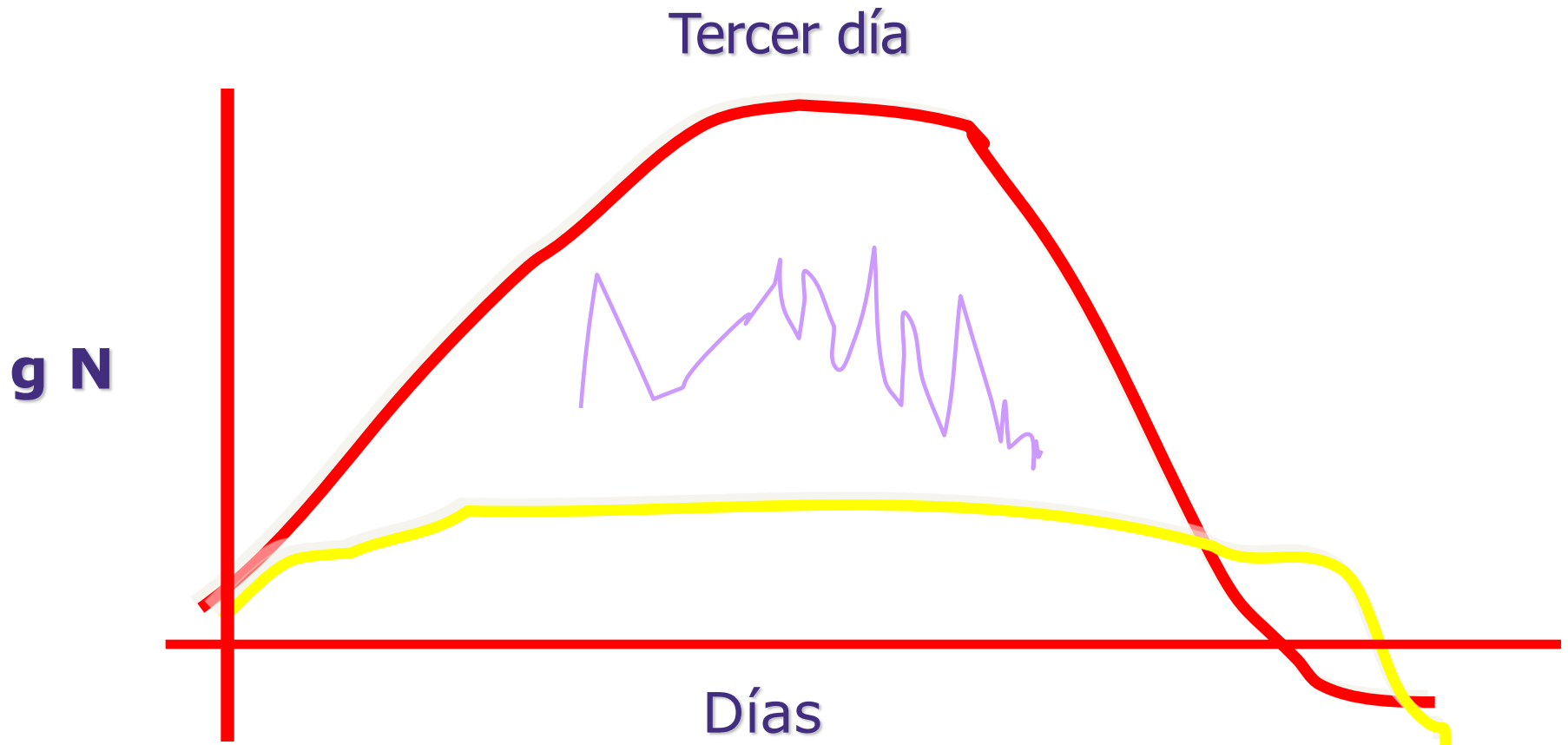
■ Cir menor

■ Malnutrición

■ Normal

Hipercatabolismo

marcada proteólisis (*muscular*) que excede a la síntesis proteica (*hígado, herida y sistema inmune*)



Catabolismo

Consecuencias

- Morbilidad & Mortalidad
- Tiempo en ventilación mecánica
- Duración del ingreso en UCI
- Duración de la estancia hospitalaria
- Calidad de vida al alta

Respuesta al Estrés — Hidratos de Carbono

- Aumentada producción hepática de glucosa:
AAs + glicerol + lactato (Cori)
- Resistencia a la insulina (periférica)
 - Glucagon
 - Catecolaminas + glucocorticoides

Resistencia a la Insulina

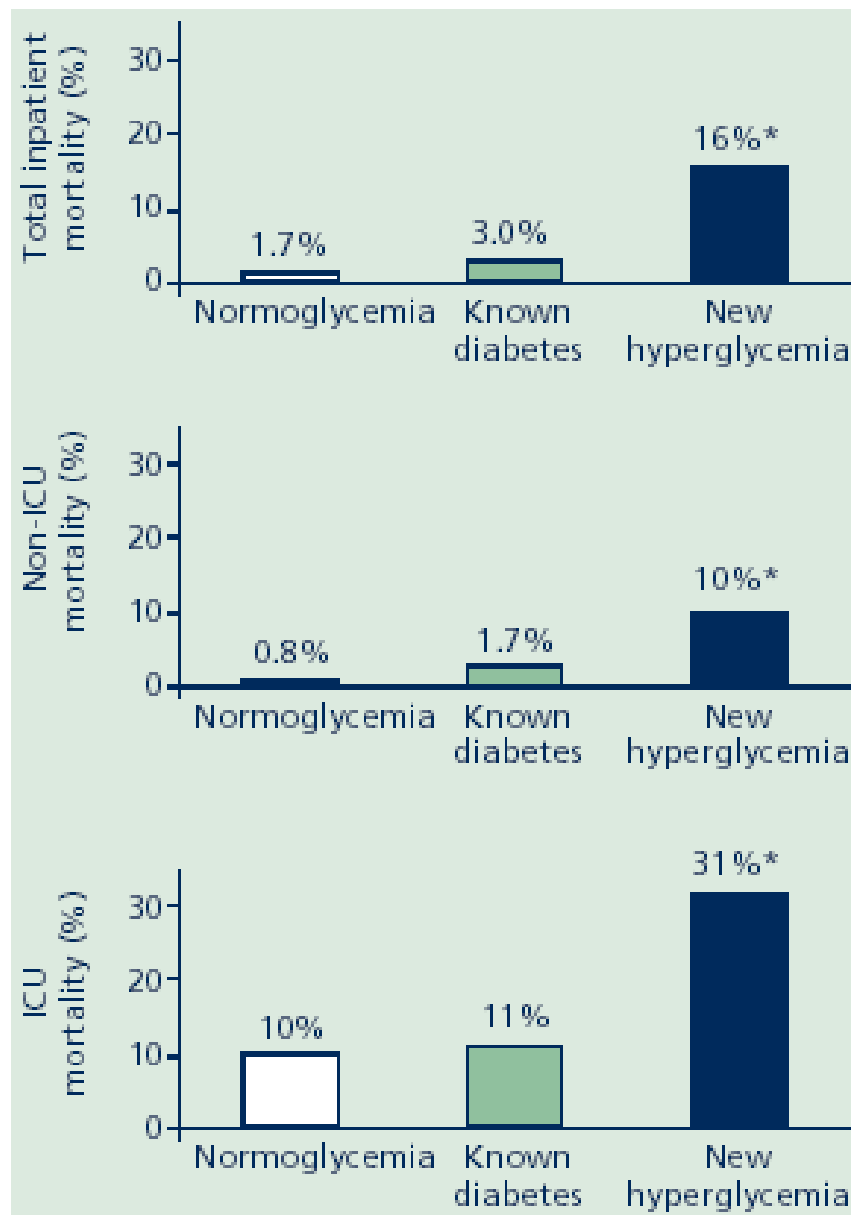
Hiperglucemia con Hiperinsulinemia

- Reducción transitoria en la *sensibilidad* a la insulina con afectación del sistema de transporte
- Grado de reducción = Magnitud de la agresión
- No relación directa con el glucagon, cortisol ...
- Localización: Músculo + [hígado]

Resistencia a la Insulina

Consecuencias

- Hiperglucemia, glucosuria, situación hiperosmolar
- VCO_2 , aumento del trabajo respiratorio
- Catabolismo, empleo de los AAs neoglucogénicos, bajo nivel de Igs (glicosilación de las proteínas)
- Neuropatías periféricas
- Aumento de la lesión neural post-isquémica
- Esteatosis hepática
- Inmunosupresión



Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes

Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE

J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978–8

Respuesta al Estrés – Lípidos

Hormonas catabólicas (estimulación β 2-adrenérgica inducida por la epinefina) + TNF

- *bloqueo del efecto de la insulina*
- *inhibición de la LPL + ACoA carboxilasa + sintetetasas*



Lipolisis

Aumento en la hidrólisis de TGs y liberación de glicerol y AGs

Hiper-Trigliceridemia Plasmática

- Agresión [grado]
- Fracaso Renal Agudo
- Lípidos exógenos: NP, NE, velocidad de infusión y/o sedación
- Pancreatitis
- Alteraciones en la coagulación
- Hiperlipidemia I & V
- Otras ...

Alteración en el Metabolismo Lipídico

Consecuencias

- Se debe monitorizar a los pacientes hipermetabólicos en parámetros de tolerancia al aporte de lípidos, especialmente se estos se aportan en exceso
- Hiperlipidemia
- Alteración de la función inmune
- Hipoxemia secundaria tanto a una capacidad de difusión alterada como a inadecuaciones en la ventilación/perfusión
- Coagulopatías

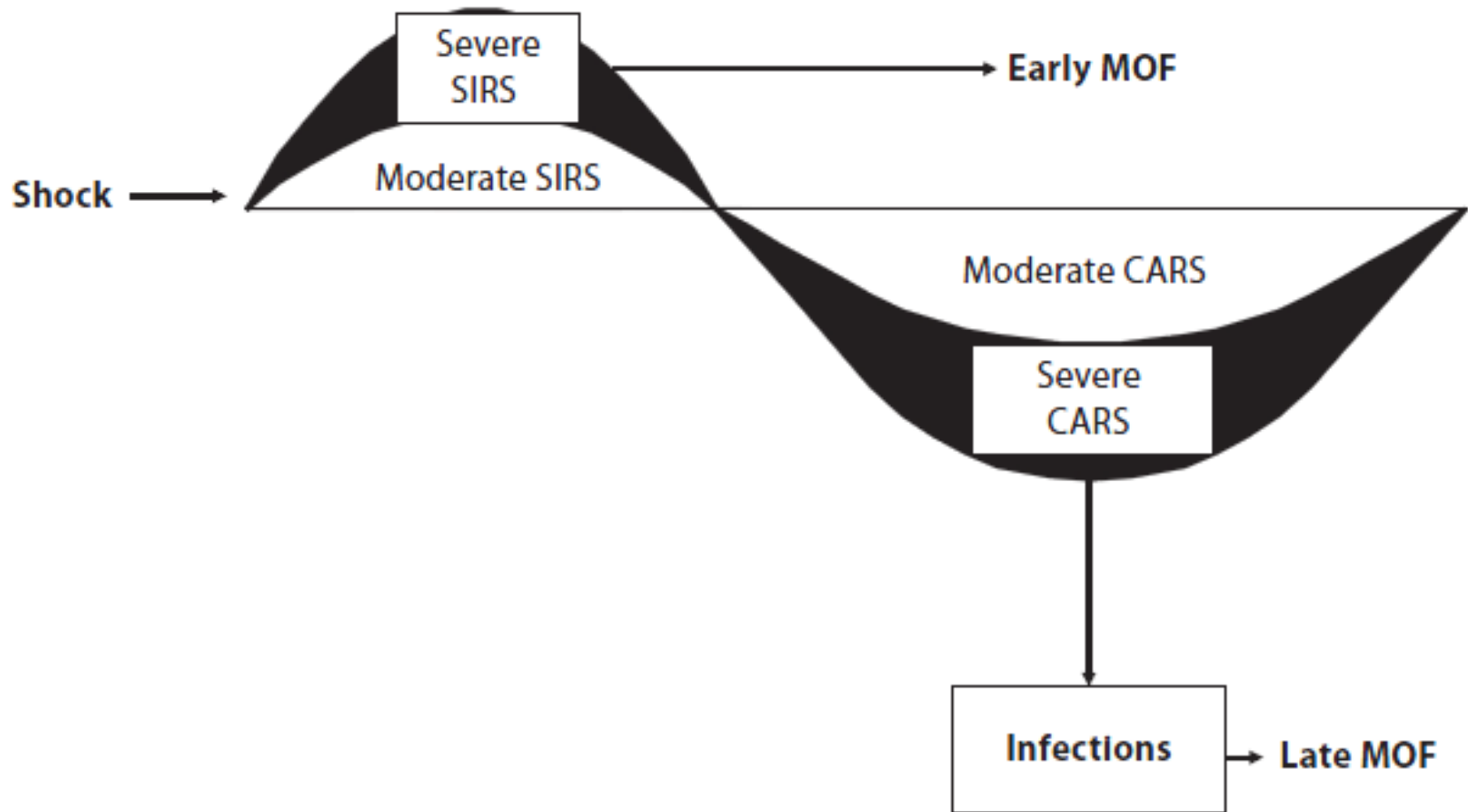
Patrón metabólico de la respuesta al estrés

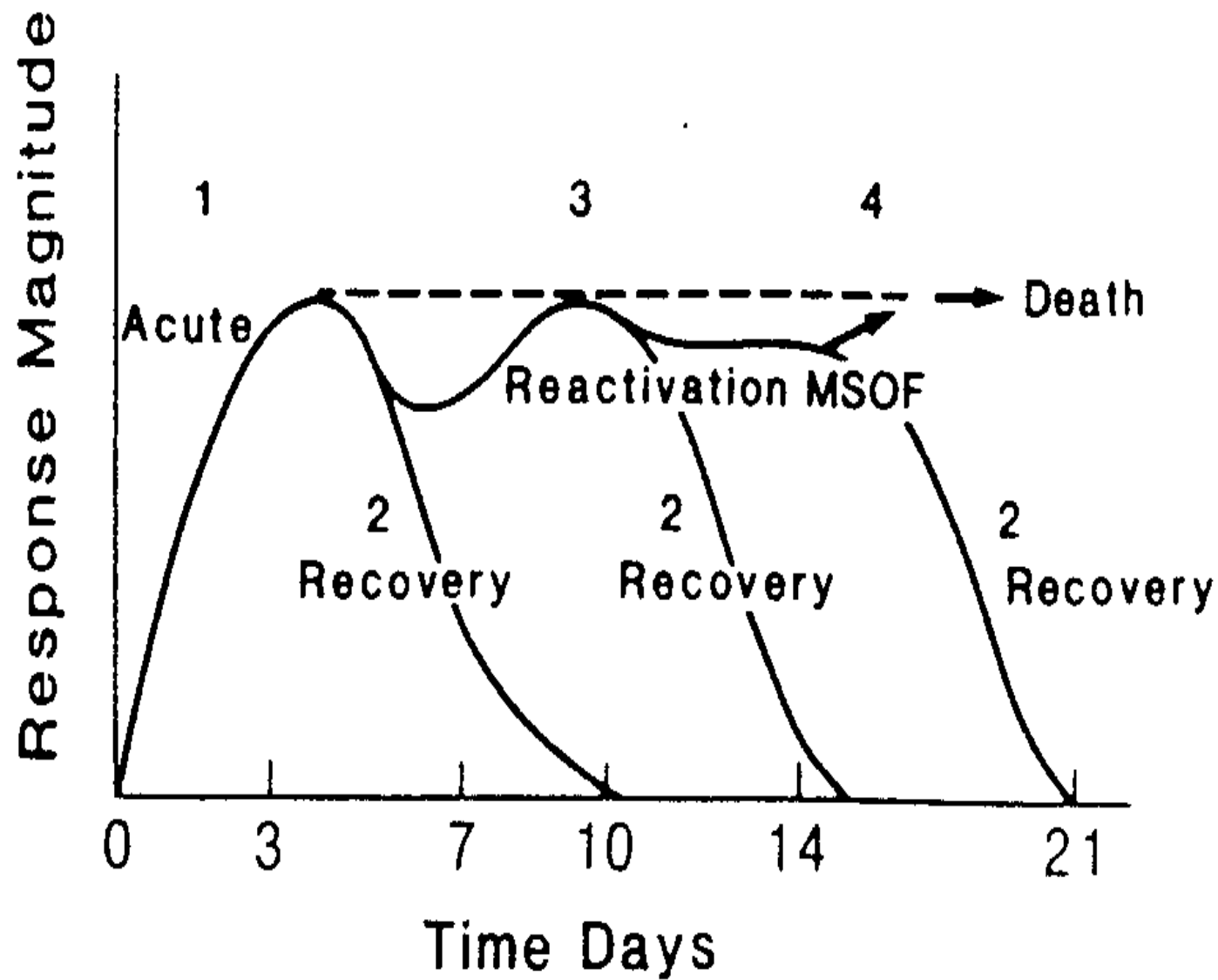
- Aumento en el gasto energético
- Elevada excreta urinaria de nitrógeno
- Alterado patrón -plasmático y muscular- de AAs
- Movilización de AGs y TGs
- Bajo HDL-colesterol
- Alterado patrón plasmático de ácidos grasos
- Moderada cetosis
- Hiperglucemia con hiperinsulinemia
- Acidosis láctica
- Hipervolemia (Na - H₂O)
- Pérdidas urinarias de P y K

Estrés metabólico. Categorías

Grado de Estrés	1	2	3
N orina g/d	5-10	10-15	> 15
Glucemia mg/dl	125 ± 25	150 ± 50	200 ± 50
Indice de VO₂ ml/mn/m²	130 ± 10	140 ± 10	160 ± 10
Resistencia a Insulina	No	Si/No	Si
¿RQ?	0,85	0,85	0,85-1

Evolución del SRIS.





AGRESIÓN



RESPUESTA LOCAL

Citocinas



Macrofagos



Cels. Endoteliales



RESPUESTA PARACRINA / AUTOCRINA



ALTERACIÓN EN LA HOMEOSTASIS



SIRS

Fase I

Fase II

Fase III

Endocrino

Cerebro

Hematologico

Higado

Corazón

GI

Pulmon

Metabolico

Renal

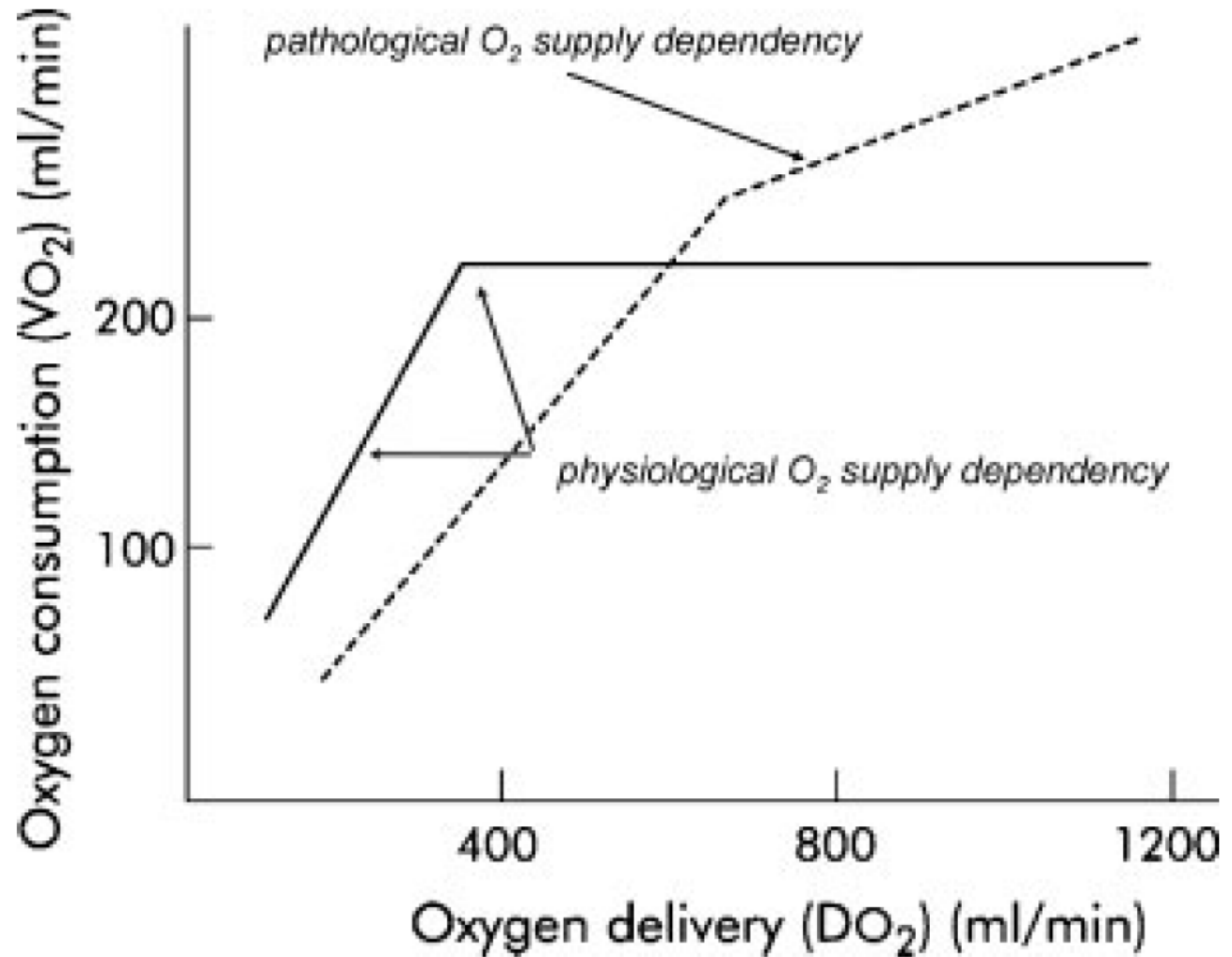
MOD/MOF

Sistema metabólico

Conjunto de órganos y estructuras que pueden proporcionar substratos y energía al organismo

- Hígado
- Músculo
- Depósitos de grasa
- Riñón & tracto GI
- otros

- Incapacidad de proporcionar substratos y energía para la función celular y orgánica
- Incapacidad progresiva para la utilización de glucosa, grasa, aminoácidos y micronutrientes como substratos energéticos
- Muerte



microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS)

SDMO. Alteraciones metabólicas

- El fracaso energético por disfunción mitocondrial (secundaria a inflamación) parece ser el factor fisiopatológico predominante en la evolución hacia SDMO/SFMO
 - Paradojas:
 - disfunción orgánica sin muerte celular (permite recuperación).
 - Elevada $PTiO_2$ en modelos experimentales
 - Significado: ¿Hibernación metabólica?

MODS / MOF scoring systems

Score	Authors	Year	Components/Scales	Collection of Data/ Scales
Multiple organ dysfunction score (MODS)	Marshall et al ²³	1995	– Respiratory (PaO₂:FiO₂) – Cardiovascular (pressure-adjusted heart rate (HR × MAP/CVP) – Renal (creatinine) – Liver (bilirubin) – Hematologic (platelet) – Neurological (GCS)	– First value of each day – Daily – 0–4 for each organ – Linear scale
Sequential organ failure assessment (SOFA)	Vincent et al ²	1996	– Respiratory (PaO₂:FiO₂) – Cardiovascular (blood pressure, vasoactive drugs) – Renal (creatinine and diuresis) – Liver (bilirubin) – Hematologic (platelet count) – Neurological (GCS)	– Worst over last 24 hours – Daily – 0–4 for each organ – No linear scale
Logistic organ dysfunction system (LODS)	Le Gall et al ²⁴	1996	– Respiratory (PaO₂:FiO₂) – Cardiovascular (heart rate, blood pressure) – Renal (urea, creatinine, urine output) – White blood cell (WBC) count – Liver (bilirubin) – Hematologic (platelet count, and prothrombin) – Neurological (GCS)	– Worst over last 24 hours – First day – 0, 1, 3, or 5 for each organ – Linear scale

Resumen

- La respuesta al estrés es un fenómeno útil. Sin embargo, si se descontrola, conduce al auto-cannibalismo, disfunción orgánica, fracaso orgánico y muerte
- La respuesta a la agresión conlleva hipermetabolismo con hipercatabolismo
- La respuesta inflamatoria condiciona resistencia a la insulina, hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo lipídico