

# RESPUESTA A LA LESIÓN

CÁTEDRA DE CIRUGÍA I  
U.H.C. Nº 4  
HOSPITAL SAN ROQUE  
PROF. Dr. ANATOLE BENDER

Una incisión → Una lesión  
Un traumatismo →  
Una infección →



Histamina  
Serotonina  
Bradikinina  
Kalicreinógeno  
Kalicreina

**Respuesta Celular:** Síntesis. Diapédesis.  
Micro y macrofagia de antígeno,  
participación de células presentadoras de  
antígenos, m y M fagos, células  
generadoras de anticuerpos

**Respuesta Humoral :** Mediadores  
químicos, citocinas, Anticuerpos,  
Complemento

**Respuesta vascular :** Vasodilatación  
Enlentecimiento circulatorio capilar  
Diapédesis

# Daño o lesión provoca una cadena de efectos sistémicos, metabólicos e inmunológicos

Las causas principales que dan inicio a una respuesta por lesión, son:

- Sepsis (bacterias, hongos, virus, parásitos)
- Traumatismos
- Pancreatitis
- Quemaduras
- Cirugía Mayor
- Quimioterapia antitumoral con interferón o citocinas
- Quimioterapia antitumoral, que produce inmunosupresión y como complicación, sepsis

Los procedimientos quirúrgicos ofrecen posibilidades de desarrollar respuestas celulares y tisulares inespecíficas, ya sea por:

- maniobras de diéresis
- uso de materiales, prótesis
- el acceso de virus o bacterias en los tejidos, etcétera.

La agresión puede conducir a una respuesta inflamatoria generando efectos nocivos sobre órganos y sistemas.

Desde 1991 se estadifica la respuesta a la lesión y se deducen criterios evolutivos. (Society of Critical Care Medicine)

1. Bacterias o virus conducen a una infección, cuya progresión puede devenir en sepsis y originar:
2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
3. y seguidamente el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS).

1. Agentes no infecciosos,
  2. también pueden desencadenar un SIRS
  3. y su progresión conducir al MODS.
- Ambos generalmente culminan en shock.

# Definiciones

- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** refiere a todo proceso inflamatorio sistémico producido por infección, quemaduras, traumatismos, cirugías, etc. **y es la expresión clínica de la presencia de citocinas circulantes.**

Para su diagnóstico deben cumplirse dos o más de los siguientes hallazgos:

- **Temperatura:**  $> 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$
- **Frecuencia cardíaca:**  $> 90$  latidos por minuto
- **Frecuencia respiratoria:**  $> 20$  rpm o  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$  o necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).
- **Recuento leucocitario:**  $> 12.000\text{ cel/mm}^3$ ,  $< 4.000\text{ cel/mm}^3$  o  $> 10\%$  de formas inmaduras en sangre periférica.

# Definiciones

- **Infección:** Respuesta inflamatoria local o general que indica presencia de microorganismos patógenos en tejidos del huésped.
- **Bacteriemia:** Presencia de bacterias viables en la sangre.

# Definiciones

**Sepsis:** Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección

Las manifestaciones diagnósticas de la sepsis son las mismas que las establecidas para el SIRS.

El SIRS puede asociarse a la presencia del agente patógeno en sangre, o desarrollarse después de que éste haya desaparecido de la circulación; por lo tanto, el diagnóstico de sepsis no puede excluirse por hemocultivos negativos.



# Definiciones

**Sepsis severa y shock séptico:** corresponde a la conjunción de sepsis con disfunción orgánica.

La sepsis se caracteriza por la pérdida del equilibrio homeostático y la disfunción endotelial (que compromete el sistema cardiocirculatorio así como a la homeostasis intracelular)

Mientras el shock se caracteriza por la imposibilidad de mantener :

- ✓ tensión arterial
- ✓ oxigenación tisular (por alteración en la cadena respiratoria mitocondrial)
- ✓ y perfusión tisular

# Definiciones

- **Síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARs):** es la respuesta del organismo necesaria para contrarrestar la agresión inflamatoria.
- En este mecanismo se reconoce HLA-DR (Dendritic Receptor\*) en monocitos < 30% y disminución de la capacidad de los monocitos de producir citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6).

\*Recordar que las células dendríticas son células presentadoras de antígenos y productoras de IL inflamatorias

# Definiciones

**Síndrome de respuesta de antagonistas mixtos  
(MARS):**

suma los mecanismos de acción del SIRS  
(Síndrome de respuesta inflamatoria  
Sistémica) y el CARS (Síndrome de Respuesta  
Compensatoria Anti-inflamatoria)

## **Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS)**

Es la evolución desfavorable del SIRS. Este evento, de carácter reversible o no, manifiesta alteración de la función de dos o más órganos; en esta etapa se evidencia imposibilidad de mantener la homeostasis sin sostén terapéutico.

# Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS)

Un paciente presenta disfunción orgánica, cuando, en un período de 24 horas manifiesta una o más de las siguientes condiciones según el órgano comprometido:

- **Disfunción cardiovascular:** FC  $< 54$ /min, PA media  $< 49$  mm Hg y presión sistólica igual o  $> 60$  mm Hg, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, pH sérico  $< 7,24$  con una  $\text{PaCO}_2 < 49$  mm Hg.
- **Disfunción respiratoria:** FR  $< 5$  o  $> 49$ /min,  $\text{PaCO}_2 > 50$  mm Hg, DA-a  $\text{O}_2 > 350$  mm Hg (Gradiente Alveolo-arterial de  $\text{O}_2$ ), dependiente de respiración mecánica o CPAP (CPAP es la sigla en inglés de "presión positiva continua en la vía aérea". Es un tratamiento que bombea aire bajo presión dentro de la vía respiratoria) en el segundo día de disfunción orgánica.
- **Disfunción renal:** flujo de orina  $< 479$  mL/24 horas o  $< 159$  mL/8 horas, BUN sérico  $> 100$  mg %, creatinina sérica  $> 3,5$  mg%.
- **Disfunción hematológica:** recuento de GB  $< 1.000$ /mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas  $< 20.000$ /mm<sup>3</sup>, hematocrito  $< 20\%$ .
- **Disfunción neurológica:** puntuación en la Escala de coma de Glasgow  $< 6$  en ausencia de sedación.

# Escala de coma de Glasgow

## Apertura ocular

Espontánea: 4 puntos

A la orden: 3 puntos

Ante un estímulo doloroso: 2 puntos

Ausencia de apertura ocular: 1 punto

## Respuesta verbal

Orientado correctamente: 5

Paciente confuso: 4

Lenguaje inapropiado (p. ej. **Interjecciones**): 3

Lenguaje incomprensible (p. ej. gruñidos, suspiros, etc.): 2

Carencia de actividad verbal: 1

## Respuesta motora

Obedece órdenes correctamente: 6

Localiza estímulos dolorosos (p. ej. presión sobre el lecho ungeal): 5

Evita estímulos dolorosos retirando el segmento corporal explorado: 4

Respuesta con flexión anormal de los miembros: 3

Respuesta con extensión anormal de los miembros: 2

Ausencia de respuesta motora: 1

El origen del MODS determina si es **primario** o **secundario**

- El MODS primario es ocasionado por una lesión definida, donde la disfunción de órganos se produce en forma rápida y puede ser directamente atribuible a la lesión (disfunción de órganos como consecuencia de un traumatismo: contusión pulmonar, insuficiencia renal debido a rabdomiólisis o a coagulopatías por transfusiones múltiples)
- El MODS secundario se desarrolla como consecuencia del SIRS, el cual activa en forma generalizada la reacción inflamatoria sobre órganos, temporalmente lejos de la lesión inicial.

El MODS representa el extremo más severo en el pronóstico de gravedad del SIRS, puede ser consecuencia de una infección grave o complicarse con ella y conducir a la muerte.

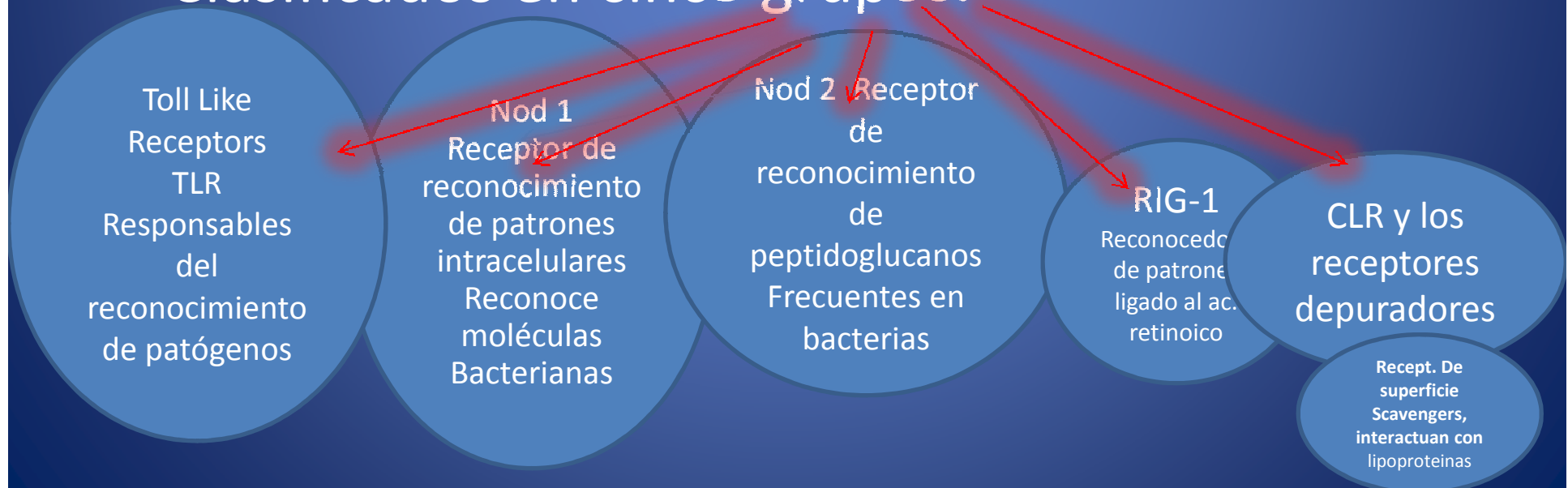
# FISIOPATOLOGÍA

## COMPONENTES E INTENTO DE UNA EXPLICACIÓN SECUENCIAL DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- La inducción de una respuesta inmunitaria innata se desencadena por la acción de patrones moleculares asociados con patógenos (*Pathogen Associated Molecular Patterns-PAMP*).



- La presencia de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP) es detectada por **los receptores de reconocimiento de patrones (RRP)**
- Clasificados en cinco grupos:



- Posteriormente se activan las diferentes células con capacidad macrofágica y se liberan los mediadores inflamatorios que dan origen a la respuesta inflamatoria (local o sistémica) y a las disfunciones epiteliales y endoteliales, comportándose las citocinas como agentes inflamatorios primarios.

- Una vez liberados (**Los mediadores químicos o citocinas**) por los macrófagos activados, inducen la liberación de varios mediadores secundarios (**leucotrienos, prostaglandinas, radicales libres de oxígeno**, etc.) que amplifican la inflamación.

- Las citocinas son mediadores proteicos o glucoproteicos; el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1 (IL-1) son los más importantes en el proceso inflamatorio y considerados esenciales en el mecanismo fisiopatológico que conduce a sepsis y shock séptico

- Estas citocinas actúan sobre las células del estroma, sobre los fibroblastos y el endotelio, permitiendo la producción de una segunda fase de citocinas como las IL-1, IL-6, IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos (MPC).
- En esta instancia, también se produce la activación del sistema del complemento a través de complejos antígeno-anticuerpo. El fragmento del complemento C5a se comporta como un quimioatrayente fuerte que estimula a los macrófagos a producir más mediadores proinflamatorios.

- La IL-1 activa el endotelio vascular y los linfocitos, siendo responsable de la destrucción del tejido local.
- La liberación de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales, junto a las prostaglandinas, produce vasodilatación y extravasación de proteínas, polimorfonucleares y linfomonocitos.
- El TNF- $\alpha$  también activa el endotelio vascular, generando además permeabilidad vascular y aumento de drenaje a ganglios linfáticos.

- El endotelio se daña por la adherencia a él de leucocitos activados.
- El síndrome de **disfunción epitelial** se debe a la lesión que se produce a nivel de las uniones estrechas por la acción de diferentes radicales libres; como consecuencia se produce el aumento de la permeabilidad

Cómo **se frena** este proceso, cuando el organismo intenta restablecer la homeostasis ?

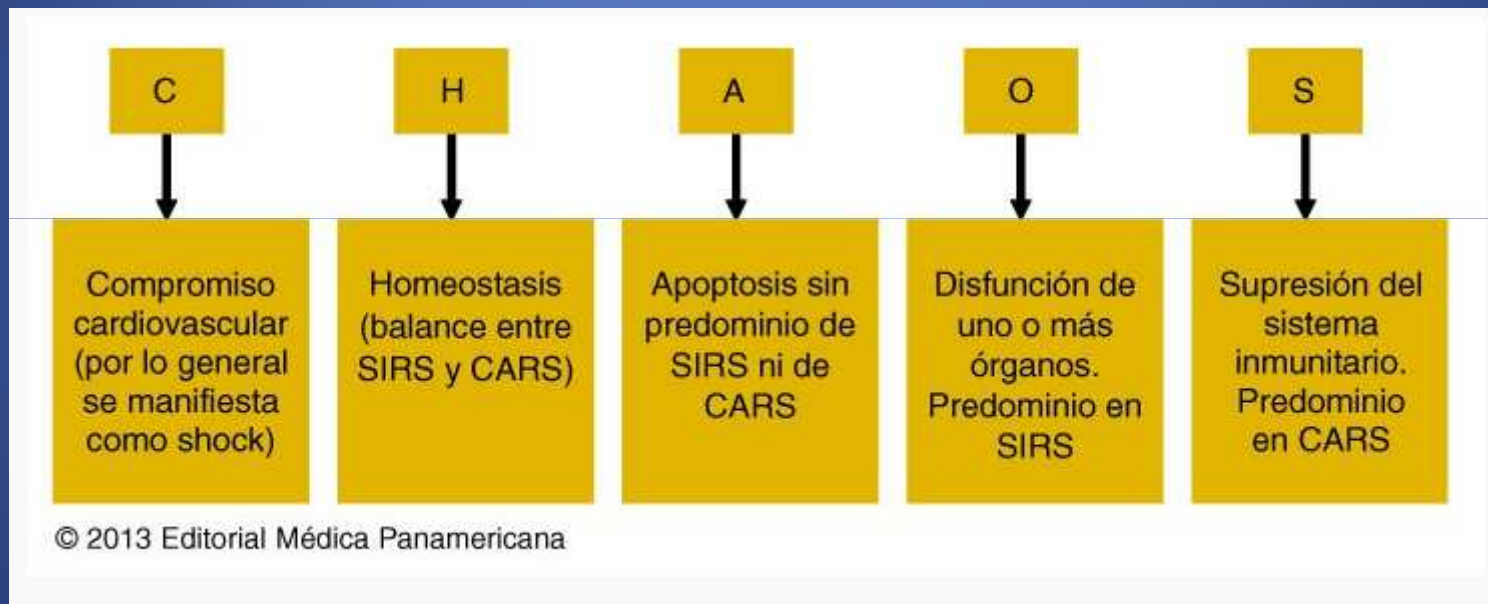
- Los mediadores proinflamatorios se ven contrarrestados por moléculas antiinflamatorias como la IL-4 e IL-10 por activación de las células T CD4.
- Los receptores solubles del TNF y los receptores antagonistas de la IL-1 son liberados para inhibir la acción de TNF- $\alpha$  e IL-1.
- Las células T, los neutrófilos y los macrófagos también pueden dejar de responder a los estímulos infecciosos (anergia).



Cómo se frena este proceso, cuando el organismo intenta restablecer la homeostasis ?

- La asociación entre reacciones proinflamatorias y antiinflamatorias atenúa la producción de mediadores proinflamatorios, modula sus efectos y restaura la homeostasis.
- Sin embargo, la prolongación de un proceso inflamatorio puede alterar la mezcla de los mediadores, originando trastornos metabólicos que impiden el control sobre la propia respuesta.
- Si el equilibrio no puede ser establecido y la homeostasis no se restaura, pueden generarse consecuencias fisiológicas, las que se recuerdan con el recurso **nemotécnico CHAOS**

Esquema tomado de “Cirugía” Fundamentos para la Práctica Clínico Quirúrgica, del Profesor Mariano Gimenez



Resapitulando:

Las causas de lesión tisular se pueden dividir en dos grandes grupos: infecciosas y no infecciosas.

La respuesta inflamatoria de causa infecciosa puede evolucionar hacia sepsis severa, shock séptico o síndrome de disfunción multiorgánica (MODS).

El MODS no necesariamente se debe a motivos infecciosos.

También existen situaciones que pueden desencadenar shock sin tener que ver con una causa infecciosa

El cultivo de sangre y secreciones determina:  
si una infección es bacteriana (grampositiva y gramnegativa),  
o no bacteriana (virus, parásitos, hongos).

La agresión patógena puede estar asociada a la producción,  
por parte del microorganismo, de sustancias exógenas

endotoxinas,  
lipoproteínas

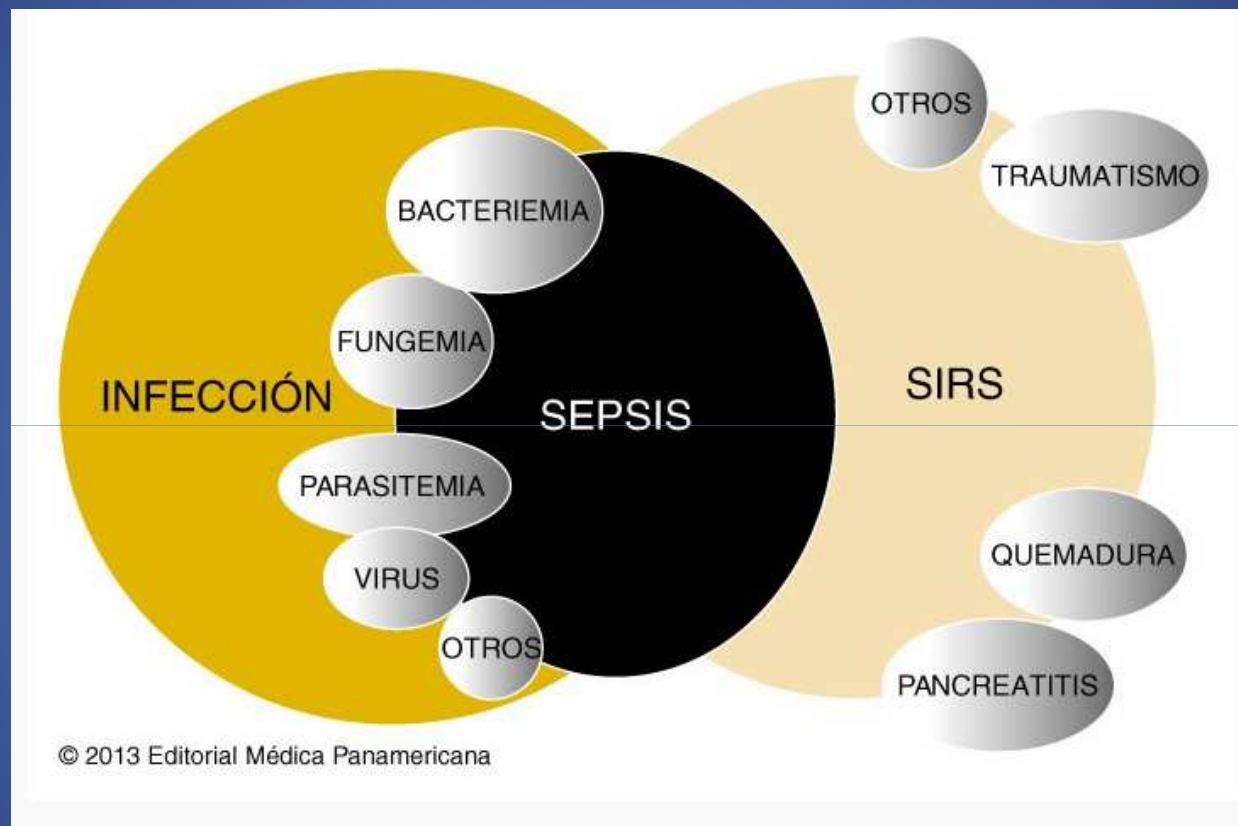
Proteínas de la membrana externa

Exotoxinas: flagelina,  
fimbrias, peptidoglucanos, ácido  
lipoteicoico)

Y sustancias endógenas

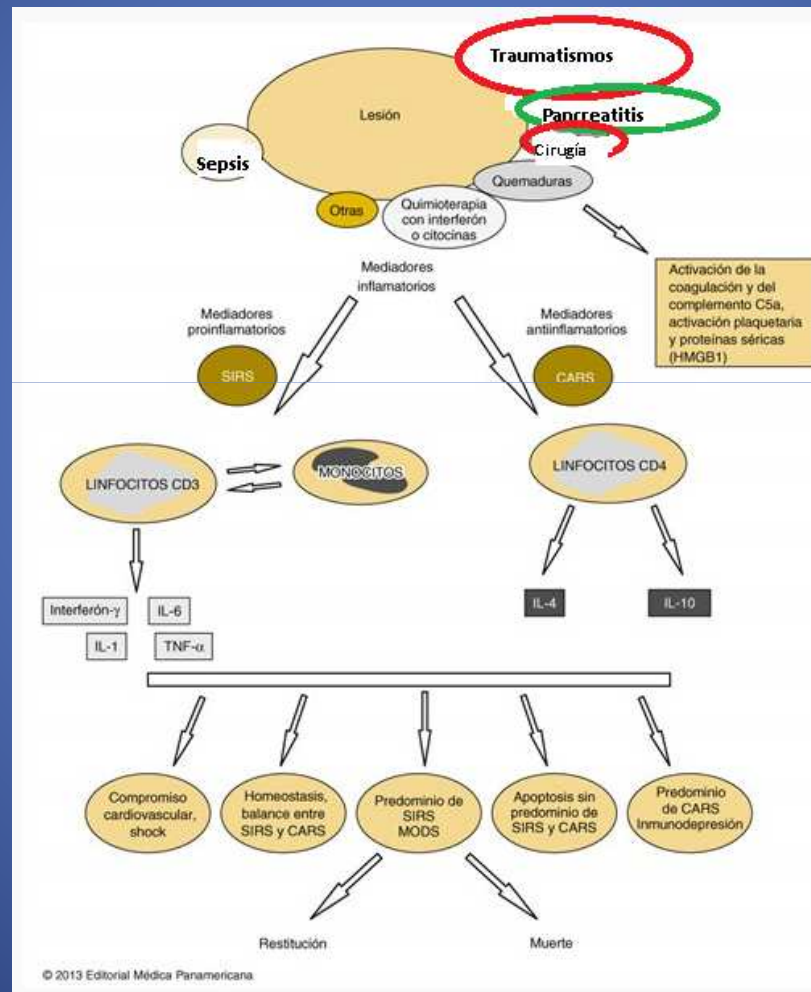
proteínas de choque térmico y  
fragmentos de DNA

Esquema tomado de “Cirugía” Fundamentos para la Práctica Clínico Quirúrgica, del Profesor Mariano Gimenez



Respecto de las causas no infecciosas, se deben jerarquizar los traumatismos y procedimientos quirúrgicos, como los más comunes, considerando a la cirugía una lesión programada. A mayor agresión quirúrgica, mayor respuesta inflamatoria.

Esquema tomado de “Cirugía” Fundamentos para la Práctica Clínico Quirúrgica, del Profesor Mariano Gimenez



# Epidemiología

La sepsis constituye la principal causa de muerte en terapia intensiva

Es altamente prevalente en situaciones post-operatorias

El número de pacientes afectados en EEUU es de 750000 al año y resulta letal en un 30 %

Datos aportados por el Ministerio de Salud de la República Argentina registraron 4721 defunciones en varones y 5549 en mujeres durante el año 2009



En cuanto al MODS, se produce en un 30% de los pacientes con sepsis, en pacientes con traumatismos, quemaduras y vasculitis sistémicas.

La pancreatitis aguda puede presentar hipotensión y fallo multiorgánico, asociándose a una mortalidad total del 30%.

Las quemaduras y los traumatismos son inicialmente de origen no infeccioso, pero pueden evolucionar hacia formas más graves que incluyen shock, MODS y muerte.

# Tratamiento

- La indicación terapéutica se determinará de acuerdo con la etiología de la lesión y según el estado del paciente
- El paciente con SIRS requerirá ingreso a unidad de cuidados intensivos, según su estado hemodinámico

# Tratamiento

En el caso del shock séptico, la terapéutica primaria comprende la expansión con soluciones para recuperar el equilibrio hemodinámico, luego el uso de drogas inotrópicas vasoactivas (dopamina, dobutamina) en dosis ajustadas a la respuesta.

Se debe asegurar además una tensión arterial apropiada.

El uso temprano de antibióticos es crítico en el tratamiento y mejora la sobrevida

Terapias utilizadas para inhibir los mediadores inflamatorios e interrumpir su efecto nocivo se han utilizado en ensayos clínicos:

- inhibidores de la fosfodiesterasa
- anticuerpos monoclonales
- antioxidantes
- anticuerpos anticitocinas
- corticoterapia sólo debería utilizarse ante sospecha de insuficiencia suprarrenal relativa

- Es muy importante monitorizar:
  - presión venosa central
  - Control de TA
  - saturación de oxígeno
  - realizar control electrocardiográfico
  - Laboratorio que comprenda parámetros de:
    - ✓ coagulación
    - ✓ Lactato
    - ✓ Ionograma

Cateter de Swan Ganz puede ser necesario para monitorización más adecuada