



La Respuesta Orgánica al Estrés en la Práctica Clínica

L. E. CRUZ, MD.

Palabras claves: Adaptación biológica, Estrés, Homeostasis, Hipermetabolismo, Deuda de Oxígeno, Falla Multiorgánica, Inflamación, Microcirculación.

La respuesta de estrés ha surgido en la naturaleza como un mecanismo para proteger al individuo retornándolo a su homeostasis. Como parte de dicha actividad se involucran mecanismos celulares y humorales que en forma de cascadas interreguladas pueden lograr el objetivo primordal. En ocasiones las lesiones primarias desencadenan respuestas sistémicas severas que ponen en peligro la vida del sujeto. La capacidad de respuesta y control del estrés está determinada genéticamente, lo que afecta tanto el metabolismo intermediario como el de síntesis y la capacidad de fosforilación mitocondrial. Los diferentes cambios morfológicos en los organelos celulares determinarán si hay reparación o si se supera el punto de no retorno. Como parte de las ayudas terapéuticas se tienen: la optimización de la volemia; el logro de la atenuación y el pago temprano de la deuda de oxígeno; el aporte de los nutrientes y cofactores que preferencialmente utilice el organismo para obtener energía; y finalmente, debe continuarse el análisis de las condiciones experimentales y clínicas en las que se utilizan moduladores de las respuestas primarias o antagonistas, específicos de las respuestas antibacterianas.

OBJETO DE LA RESPUESTA DE ESTRES

Más ampliamente que su significado inicial psicológico, el término ESTRES corresponde a la respuesta integrada que un organismo produce cuando es sacado de su estado habitual de equilibrio oscilante, denominado por Walter B. Cannon en 1926, HOMEOSTASIS (1). El estrés puede ser visto como la resistencia que opone el organismo ante las perturbaciones fisiológicas, e inicialmente fue inscrito dentro del Síndrome General de Adaptación descrito por Hans Selye en 1936 (2). Esta respuesta influye sobre los mecanismos de defensa, de tal manera que éstos pueden sufrir cambios estructurales y funcionales. Dichos cambios se manifiestan bioquímicamente en algunos tejidos más

que en otros y su resultado puede ser la destrucción corporal y consecuentemente la muerte, o bien, las respuestas pueden llevar a la reorganización de las funciones perturbadas restituyendo la condición fisiológica óptima. En los dos casos, la comprensión de los fenómenos es la base de un adecuado plan de apoyo terapéutico, pero en la primera instancia hay el reto médico implícito de anticiparse a los acontecimientos para intentar modificarlos y evitar la muerte.

La pregunta que surge es doble: ¿Para qué se desencadena y cómo transcurre la respuesta de estrés?. La primera parte puede entenderse como la tendencia vital a recuperar y conservar el "medio interno" (*milieu intérieur*), concepto desarrollado por el fisiólogo Claude Bernard en 1857 (3). Inicialmente definido como la constancia del medio extracelular, pero hoy, revalidando la idea de Bernard, entendido mejor como la estabilidad del sitio de las regulaciones bioquímicas intrínsecas: el medio intracelular. Al respecto podemos ampliar el concepto de "estabilidad dinámica" que caracteriza los seres vivos como un concepto estadístico, ya que es resultante del flujo continuo de moléculas entre células, tejidos, órganos, sistemas y organismos. Dependiendo del nivel de organización que se mire, esa particular tendencia a la estabilidad es percibida como usual dentro del marco de referencia que denominamos "normal", pero puede también hablarse desde el marco de referencia de lo inusitado "patológico" y encontrar allí un grado de organización diferente, más inestable y contra el cual se genera una "resistencia". En el curso de los cambios del comportamiento celular o sistémico aparecen los denominados signos y síntomas.

El transcurso de la respuesta tiene sus orígenes en la interacción de diferentes grupos celulares que tienden a mantener la integridad del individuo, fenómeno que se acompaña siempre de un aumento en el gasto energético (actividad metabólica). La siguiente afirmación fue hecha por Joseph Barcroft en 1914: "no hay ninguna situación en la que se haya probado que un órgano al incrementar su actividad, bajo condiciones fisiológicas, no incrementa sus demandas de oxígeno" (4). Todas nuestras experiencias durante la respuesta de estrés confirman dicha premisa, y todos los planes de apoyo terapéutico agudo se encaminan a facilitar el aumento del consumo de oxígeno (VO₂), con

Doctor Luis Eduardo Cruz Martínez, Anestesiólogo, Prof. de Fisiología y Cuidados Intensivos del Hosp. San Juan de Dios, Fac. de Med. de la U. Nal., Bogotá, D. C., Colombia.

lo cual se intenta satisfacer las demandas metabólicas incrementadas. Desde el punto de vista bioquímico en **todas** las células se encuentra toda la información genética para desarrollar **todas** las vías metabólicas conocidas, la enfermedad no crea nuevos caminos, sólo facilita la expresión más intensa de las vías usuales o induce la expresión genética de grupos enzimáticos diferentes con manifestaciones fenotípicas no usuales que denominamos patológicas. En muchos casos es la reacción a la lesión la que produce las manifestaciones de la enfermedad, no la lesión en sí misma (5).

Evolutivamente, los primeros animales demandaban disponer rápidamente de suficientes sustratos para la obtención de energía (ATP), para responder a la agresión con la lucha o la huida. Un mensaje cifrado químicamente a través de sustancias fácilmente difusibles y rápidamente controlables por degradación, generó la aparición de las catecolaminas. Su acción era tan eficiente que ocasionaba la depleción de reservas de sustratos e incrementaba explosivamente los requerimientos de oxígeno. Fue necesario, entonces, que se contrarregulara dicha actividad metabólica, aún más, que se propendiera por la resíntesis de las reservas de sustratos; fue este probablemente el origen de la insulina (6). Puede decirse que como centro de la respuesta de defensa, se encuentra la actividad coordinada e interdependiente de las catecolaminas y de la insulina.

A medida que las células y órganos se alejaban anatómicamente, por la pluricelularidad y complejidad, la diversidad funcional obligó a la aparición de agrupaciones celulares formadoras de órganos y sistemas, y el sistema de regulación requirió verdaderas conexiones que coordinaran las respuestas. Así, el sistema nervioso integrado a la actividad hormonal (autocrina=local, apocrina=de vecindad, a distancia=endocrina) se convirtió en eje y modulador de la respuesta. Como parte del funcionamiento neural, y en general de todas las células, siempre ha de contarse con la superación de un UMBRAL para que se desencadene la respuesta, esto puede ocurrir por la intensidad o magnitud de los estímulos lesionantes o por la duración de estos (2). La respuesta orgánica al estrés será vista entonces como un aumento de la actividad metabólica originada en la actividad neuroendocrina y cuyo fin es la reparación celular con el objeto de conservar el medio interno.

FASES DE LA RESPUESTA

La respuesta a la lesión tisular provoca la llamada "reacción de alarma" de Selye; ésta se describe académicamente con dos fases: la primera, o fase del *shock*, es de respuesta rápida, involucra fundamentalmente las catecolaminas y lleva a incrementar la actividad de los sistemas conservadores del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco, haciendo que éstos movilicen los sustratos disponibles hacia las células lesionadas. Fue la llamada por Cuthbertson, desde 1929, fase "EBB" (7), caracterizada por una redistribución inicial del flujo sanguíneo con posterior aumento en el gasto energético y, por consiguiente, en la actividad cardiovascular y respiratoria, metabólicamente hay una rápida movilización de los depósitos energéticos

en forma de glucógeno hacia las células de la respuesta inflamatoria, el sistema nervioso y el músculo. La duración de esta fase puede ser de horas en caso de pequeñas lesiones, pero en el alto estrés puede llegar a ser de 1 a 4 días, dependiendo de la severidad de la lesión.

La segunda fase, denominada por Selye fase de *contra-shock*, es consecuencia del agotamiento del almidón hepático y la corta vida media de las catecolaminas. Si hay destrucción celular **siempre** aparecerá. Su génesis coincide con el desarrollo de la primera fase a la medida que se liberan y sintetizan los péptidos del eje hipotálamo-hipofisario (principalmente la hormona liberadora de corticotropina-CRH), y se logran sus efectos sobre la hipófisis y desde aquí en los diferentes órganos blanco (glándulas suprarrenales, tiroides, riñón e intestino). En esta etapa los mediadores son de tipo peptídico y esteroideo, sus acciones serán expresadas como la síntesis de enzimas de defensa y de reparación tisular, todas estas sustancias tienen vidas medias largas lo cual hace que la fase tenga duración de 5 a 10 días, dependiendo de la magnitud de las lesiones celulares (6).

Cuthbertson denominó a esta fase *FLOW* y en ella ocurre fundamentalmente la redistribución de los líquidos retenidos, la reparación de las células lesionadas y, a medida de la atenuación del estrés, una disminución en las demandas de oxígeno (7). Metabólicamente, al haberse agotado los depósitos de carbohidratos a pesar de persistir con demandas incrementadas, la conversión de los aminoácidos derivados de la proteólisis en glucosa (gluconeogénesis), se convierte en la vía metabólica **salvadora**, al ser la proveedora de ATP, a pesar del sacrificio transitorio de algunos órganos no considerados prioritarios en ese momento; al mismo tiempo se facilita el recambio de sustratos para la síntesis de las proteínas de defensa o **fase aguda**. El resultado será una depleción **irremediable** de la masa proteica corporal, especialmente muscular e intestinal, con un consecuente aumento en la eliminación de nitrógeno y debilitamiento multiorgánico (8).

Así, después de cualquier tipo de estrés con destrucción celular, como el trauma, infección severa de cualquier naturaleza, quemadura, infarto, etc. vendrán entre 7 y 14 días de respuesta metabólica, los 3 primeros días intensos y los posteriores, en decrecimiento, a medida que se controle el proceso. Si en este intervalo sobreviene otra nueva fuente de estrés se tenderá a reactivar las fases de respuesta con un costo elevado para la integridad del organismo, dado que el punto de reparación final se logra menos completamente. Parece que el límite son 4 a 6 fases de reactivación, luego de las cuales el número de células que superan la **fase de no retorno**, impedirán la supervivencia a pesar de los esfuerzos humanos y económicos empleados (9, 10).

AMBIENTE METABOLICO DE LA RESPUESTA

Las respuestas hormonales que facilitan la obtención de energía, glucogenólisis y la oxidación de la glucosa (glu-

cólisis y ciclo de Krebs), dependen de un ambiente en el que la relación: (Catecolaminas + Glucagón + Cortisol + H. de Crecimiento) / Insulina, se encuentre a favor del numerador (11, 12). Sin embargo, ante el aumento en el flujo interorgánico de glucosa, los niveles de insulina también aumentan y se limita entonces la actividad lipolítica, a diferencia de lo que sucede en el ayuno sin estrés importante, donde el bajo flujo de glucosa permite que los niveles de insulina bajen y se presente un mayor recambio de lípidos tisulares. Por su parte, las exigencias metabólicas y la acción de los esteroides adrenales facilitarán la síntesis y actividad de las proteasas intracelulares, con lo que la disponibilidad de aminoácidos (los de cadena ramificada especialmente en los músculos) para la oxidación en el ciclo de Krebs, o para el envío (alanina y glutamina) al hígado, intestino y riñón para la gluconeogénesis y ureagénesis, que se ven incrementadas (13).

Los efectos intracelulares fundamentales son el incremento en la actividad de las kinasas y fosforilasas dependientes de AMPc y de calcio (14). Consecuentemente, el flujo de sustratos hacia la producción de ATP se verá incrementado. Ahora bien, no es que la concentración sanguínea de ATP se aumente; se trata de que la hiperactividad metabólica se traduce en la liberación de ácidos grasos y aminoácidos, los primeros con destino a proveer las fuentes de energía al músculo esquelético y cardíaco. Los segundos para que en el hígado y el riñón sean el material de la gluconeogénesis, con lo que se asegura la disponibilidad del sustrato preferencial para el sistema nervioso, los tejidos epiteliales y conjuntivos que participan en la cicatrización, los eritrocitos y los leucocitos.

Los aminoácidos liberados en la proteólisis de la mayoría de los músculos estriados son reincorporados en fenómenos de síntesis hepática de "proteínas de defensa" o de "fase aguda": factores de coagulación, factores del complemento, proteínas de transporte y reguladores de las proteasas circulantes. En las células de la respuesta inmunitaria se emplean para la síntesis de anticuerpos, para la formación de enzimas proteolíticas, para la síntesis de moduladores sistémicos y locales de su propia actividad, y para la síntesis de factores promotores de la diferenciación celular propia de la cicatrización (12). En los tejidos cicatrizantes la actividad fibroblástica de proliferación y síntesis proteica exige una buena carga de aminoácidos (lisina y prolina). Poca mención se hace sobre el papel central del hígado en la regulación ácido-base con la utilización de derivados del recambio de aminoácidos; como un producto final de las desaminaciones, allí ocurre la síntesis de úrea, lo que reincorpora una buena cantidad de bicarbonato en un proceso que culmina en la eliminación renal de este metabolito y en la detoxificación del hidrogenión como nitrógeno amoniacal producto del alto recambio proteico (15).

REQUERIMIENTOS ORGANELARES

Con este nombre se quieren mencionar algunos cambios en los organelos celulares esenciales para una adecuada respuesta de estrés. En primer lugar, producto del cono-

cimiento de la biología molecular, se puede llegar a decir que la capacidad de respuesta está **genéticamente** determinada. La inducción o represión de los grupos de genes involucrados en la síntesis de proteínas enzimáticas, de defensa o de reparación, no sigue un patrón universal estático sino que cada individuo responde de una manera particular. El acople y actividad de los diferentes mensajes intracelulares (niveles de AMPc, GMPc, GTP, calcio, y ATP, por ejemplo) y extracelulares (hormonas peptídicas como la hormona del crecimiento y la insulina, estimuladores directos como las hormonas tiroideas y los esteroides adrenales, los lipopolisacáridos de las endotoxinas), hacen que se manifiesten los oncogenes (principalmente c-myc y c-fos propios de la diferenciación metabólica de las células en estrés), con lo cual los caminos metabólicos usuales cambian, incluyendo el uso preferencial de algunos sustratos o la inducción de la replicación y/o diferenciación celular, sin dejar de mencionar el aumento selectivo en la síntesis de los complejos enzimáticos propios de otros organelos vinculados con la respuesta (por ejemplo, de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial) (18).

Al lado de la actividad del material genético nuclear, no puede desconocerse la actividad del material genético **mitocondrial**, bien conocida su estructura pero pobremente su regulación, es un elemento clave en la necesaria adaptación a las demandas energéticas, contiene las secuencias genéticas que completan y permiten el normal acople de las enzimas de la cadena respiratoria y es clave, por lo tanto, en la eficiencia de las oxidaciones (16). Vale la pena mencionar que como material genético es **heredado**, principalmente de la línea materna y que se encuentra sujeto a todos los tipos de mutaciones inducidas o espontáneas que en un momento dado la misma enfermedad imponga (16). En el nivel mitocondrial es donde se han identificado los principales cambios que llevan al déficit energético, lesión reversible o irreversible de las crestas y de los sistemas enzimáticos del Krebs asociados allí, y donde se han identificado depósitos de calcio capaces de precipitar en la matriz mitocondrial con desacople de la fosforilación oxidativa y pérdida de los potenciales electroquímicos de su membrana, esencial en la regulación y neutralización del hidrogenión (10).

No son pocos los trabajos que han identificado en el nivel mitocondrial los defectos que la sepsis o el trauma inducen en las células de los órganos comprometidos en la respuesta de estrés, principalmente el hígado y músculos (17, 19, 20). Igualmente hay trabajos que han propuesto como aproximación terapéutica la modulación del tipo de aporte de sustratos y de oxígeno como vía para reducir las deficiencias (21-23). Del conjunto de hipótesis-observaciones puede deducirse que, efectivamente, es el uso de sustratos preferenciales: aminoácidos, carbohidratos y lípidos, en su orden, los que con un buen aporte de oxígeno permiten la obtención de energía mitocondrial para las reparaciones celulares necesarias.

Otros organelos claves en la respuesta de estrés son los **lisosomas**, de varias clases; tienen a su cargo la regulación de la destrucción de las células lesionadas o la degrada-

ción de los elementos considerados inmunológicamente como cuerpos extraños. Son también los organelos con los que se regula el recambio de las estructuras proteicas, de las zonas de membranas celulares dañadas en los órganos y tejidos; además, son los que limitan en gran parte la disponibilidad de mediadores e inductores o represores de la respuesta. Fue tanta la importancia de su conocimiento que durante mucho tiempo se pensó en el uso de esteroides exógenos como mecanismo para "estabilizar" la membrana lisosomal. La acción demostrada de los esteroides sobre la lipomodulina para disminuir la activación de la fosfolipasa-A2 sugería un gran éxito; los pobres resultados y el nuevo enfoque hacia el logro de una perfusión adecuada dieron un campo de trabajo más satisfactorio (24, 25).

Los **filamentos** y **microtúbulos** intracelulares también han sido implicados, dadas las evidencias de su desorganización durante los estímulos lesivos celulares. Debe recordarse que la forma celular, la contractilidad, el movimiento intracelular y de la célula en sí misma, y la viscosidad citoplasmática determinante del movimiento de sustratos y mensajeros, son propiedades influidas por estos componentes. El número y tamaño de estas estructuras proteicas varían según los estímulos de síntesis o catabolismo como en los cambios de hipertrofia e hiperplasia y de atrofia. Igualmente, la respuesta a los estímulos bioquímicos generados durante la respuesta inflamatoria o la actividad de las drogas utilizadas en la terapéutica pueden conducir a fragmentación, coagulación o disolución microtubular, con la consecuente disfunción celular (25). Por ejemplo, estas alteraciones son parte de las hipótesis de la disfunción en la contractilidad miocárdica, en las alteraciones colestásicas del hígado y en la disfunción del sistema inmunitario celular (25-27).

Como esenciales en la respuesta reparadora o como objeto de las lesiones tisulares, se encuentran los diferentes tipos de **membranas** y sus **conexiones**. Las uniones neuromusculares han sido objeto de estudios histológicos y funcionales que demuestran alteraciones durante la respuesta inflamatoria; igualmente las sinapsis que en el sistema nervioso son el medio de la actividad, también presentan frecuentemente alteraciones funcionales. Además, en las diferentes especializaciones de las membranas celulares como los retículos endoplásmicos rugosos y lisos, se ha evidenciado desorganización bajo los estímulos de los mediadores de la inflamación con capacidad de modificar las respuestas y la organización celular. Como ejemplo de alteraciones importantes pueden mencionarse las disfunciones de la mielina que acompañan las respuestas sistémicas en la "neuropatía del paciente crítico", en la que hay desmielinizaciones en parches y degeneración axonal, producto de alteraciones en el metabolismo neuronal o por efecto de una respuesta inmunitaria humoral y celular (28, 29). Sin ir más lejos, los cambios en la mielina son producto del estrés osmolar en el sistema nervioso central, como ocurre en la mielínolisis pónica posterior a la corrección rápida de una hiponatremia (33). En el edema cerebral se ha informado la vacuolización y desorganización de las lamelas de mielina producto de la isquemia y la disfunción mecánica presente (34).

Finalmente, son las membranas los sitios de mayor interacción de la célula con su medio, y las responsables de facilitar el soporte para las proteínas receptoras y moduladoras de la actividad metabólica, y su composición fosfolípida conforma el sistema de "mosaico fluido" sobre el que se presentan los cambios de *down regulation* y *up regulation*, fundamentales en la magnitud de las respuestas terapéuticas o de sensibilidad a las catecolaminas (30). Por la composición bioquímica especial de sus ácidos grasos allí se encuentran los lípidos precursores de la formación de los prostanoídes (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), claves en el inicio y amplificación de la respuesta de estrés con manifestaciones inflamatorias.

Sobre estos mismos ácidos grasos de membrana, insaturados la mayoría, es que toma lugar la mayor parte de las reacciones de "peroxidación" con las que los **radicales libres del O₂** lesionan, muchas veces de manera irreversible, las membranas celulares o sus organelos internos al cabo de la **reperusión**. Es en esta situación que se menciona la conversión durante la anoxia celular, por proteólisis parcial modulada por calcio, de la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, que al convertir la hipoxantina acumulada (el producto del metabolismo de la adenina derivada del ATP) en ácido úrico gracias a la presencia del O₂ durante la reperusión, forma también cantidades apreciables de anión superóxido, uno de los radicales libres del oxígeno de alta toxicidad celular (31, 42).

En un punto final de la respuesta o de las lesiones se incluye el aumento del calcio intracelular y la modulación de su concentración por la **calmodulina**. Este ión es el mecanismo de regulación de enzimas como las "ciclasas" para ATP y GTP, de la fosfodiesterasa reguladora, de las kinasas glucogenolíticas, del desensamble de microtúbulos, de la actividad de las bombas ATPasa para calcio, de la liberación de neurotransmisores y otros productos celulares, de la actividad contráctil, de la activación de la fosfolipasa-A2, de la formación de depósitos desacopladores de la síntesis de ATP y pérdida de la regulación electroquímica por cambios importantes en la composición iónica intracelular, etc. (32, 41).

PAPEL DEL MEDICO EN LA RESPUESTA DE ESTRES

Sin pretender pontificar sobre algún enfoque terapéutico particular, hay algunas observaciones que vale la pena mencionar dentro del posible papel desempeñado por el equipo de salud.

En primer lugar debe reconocerse que la respuesta de estrés hoy se enmarca dentro de la serie de reacciones bioquímicas de la **respuesta inflamatoria**, y que como tal es la muestra de un organismo que desarrolla la "lucha" por la supervivencia y/o reparación de los tejidos lesionados, no es una respuesta "cobarde", de abandono o huida (35). Esta respuesta inflamatoria tiende a activar los sistemas humorales y celulares que delimitan el daño celular y procuran la destrucción del "cuerpo extraño", sea este un mi-

croorganismo o un grupo de células propias transformadas que se reconocen como extrañas (36, 37). Infortunadamente durante los cambios del genoma por mutaciones no controladas o por la expresión de oncogenes, puede ocurrir la diferenciación y proliferación de algunas células potencialmente cancerosas, que escapan al sistema de vigilancia inmunológica y se desarrollan como tumores hasta fases bien tardías para el sujeto, sin manifestarse como inflamaciones agudas (38, 39).

Todas estas reacciones ocurren en nivel **molecular** y tienen manifestaciones **celulares**. Como se requieren múltiples tipos de participantes, dentro de los cuales se encuentran las células leucocitarias (linfocitos y polimorfonucleares), las plaquetas, pero también las proteínas de la coagulación, del complemento, kininas circulantes, prostaglandinas, leucotrienos, interleukinas y varias citokinas, el producto de la interacción monocito/macrófago conocido inicialmente como caquectina y ahora como factor de necrosis tumoral (TNF), es de comprender que **la respuesta cursa y se manifiesta en la microcirculación de los tejidos y órganos comprometidos**.

Se describen en todos los casos aumento de la permeabilidad capilar, quimiotaxis con activación de células y liberación de nuevas sustancias amplificadoras de las reacciones enzimáticas (19, 40). El resultado es siempre un desequilibrio en la ecuación de Starling del flujo de líquidos con formación de **edemas** (terceros espacios) y sus consecuencias reológicas y hemodinámicas (24, 43). Lo anterior conduce a una lentificación del flujo sanguíneo en nivel capilar, por bajo gasto cardíaco, generándose una disminución en el aporte de oxígeno a las células y mecánicamente a la obstrucción capilar por activación plaquetaria y de la coagulación con mayor compromiso de la perfusión (44).

Queda así configurado un cuadro que ha sido denominado "Síndrome de Inflamación Intravascular Maligna" (45) y cuya manifestación es de un compromiso sistémico cuya magnitud depende de: la forma como el individuo genéticamente esté destinado a responder, del número de células lesionadas, de la intensidad de la activación de las respuestas metabólicas de defensa y del tiempo que persista actuando el estímulo desencadenante. Si los cuatro componentes se conjugan será más fácil que se presente la denominada **falla multisistémica** con sus mortales implicaciones.

No es de extrañar entonces, que los enfoques de manejo se dirijan por el momento a varios puntos. Primero, en lo posible evitar la superación de los mecanismos de defensa local identificando lo más pronto posible las causas del estrés y bloqueando la activación de las cascadas de acción sistémica. Es apenas un campo experimental y controvertido que incluye la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, antagonistas de los canales de calcio y más recientemente la administración de inmunoglobulinas antibacterianas específicas o de anticuerpos monoclonales con igual fin (especialmente contra el

lipopolisacárido A de las endotoxinas de Gram-negativos) (46, 47).

Segundo, cuando se ha superado la fase de respuesta local y microcirculatoria leve, sigue la lucha por eliminar quirúrgica y/o químicamente (con los antibióticos apropiados), la mayor cantidad de tejido necrótico y de gérmenes, en un afán por facilitar la autorregulación homeostática por parte del organismo (9, 12, 24, 40).

Tercero, es fundamental el apoyo cardiovascular y respiratorio con la complejidad que lo amerite la rapidez de los cambios. Así se intenta asegurar un **adecuado flujo de sustratos** por los lechos microcirculatorios bajo la respuesta inflamatoria. Esto puede evitar que las lesiones por isquemia e hipoxia de las barreras epiteliales, intestinal y respiratoria, faciliten la colonización, invasión e infección por nuevos gérmenes; contrasta esto con el enfoque tradicional de que la infección es la que inicia el daño microcirculatorio que lleva a la falla multiorgánica (24, 48).

Cuarto, como lo demuestran cada-vez más evidencias, incluidas las propias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, el manejo orientado a conseguir valores supranormales de aporte de oxígeno (DO₂) prioritariamente con la optimización de la volemia (con cristaloides en trauma o sepsis), y aun con el uso de inotrópicos y vasodilatadores, teniendo como objetivo facilitar que las células estimuladas metabólicamente tengan la oportunidad de consumir todo el oxígeno que requieran (VO₂), es un enfoque que ha incrementado la supervivencia de la población de pacientes en alto estrés. Este es un intento por reducir la **deuda de oxígeno** establecida desde el momento del trauma y que sólo con un apoyo temprano y agresivo del conjunto cardiorrespiratorio puede lograrse (24, 49-51).

Quinto, complementario al manejo hemodinámico, respiratorio, bacteriológico y quirúrgico, se enmarca el **soporte metabólico**. Este provee a las diferentes células con los sustratos preferenciales que les son necesarios para mantener la respuesta de lucha y posteriormente para iniciar la reparación de los daños recibidos. Como se sabe, los requerimientos energéticos se ven incrementados, pero el flujo de sustratos se hace principalmente por la gluconeogénesis, es decir, que el aporte nutricional de sustrato proteico para alimentar esta vía salvadora debe ser mayor que lo usual. Para algunos tejidos pueden llegar a ser prioritarios los aminoácidos de cadena ramificada, para otros se hace esencial la glutamina (intestino). En ocasiones el uso celular de los lípidos debe ser facilitado por los ácidos grasos de cadena media. No solamente son necesarios los tres tipos básicos de nutrientes, también se ha pensado en el uso de moduladores metabólicos como la insulina (abandonada para estos fines), y más recientemente la hormona de crecimiento, que aumentan la síntesis proteica y aceleran la reparación. Deben mencionarse las vitaminas, en general con requerimientos aumentados, y los oligoelementos, cofactores de muchas enzimas claves en las respuestas al estrés. Todos los estudios demuestran que como vía para ser utilizada **siempre** debe incluirse la enteral

temprana, desde la misma fase de reanimación (22, 23, 52, 53).

Como puede verse en esta revisión, el panorama lejos de ser desolador, está abierto a las posibilidades de continuar la investigación de los eventos moleculares iniciales que determinan la aparición de la respuesta de estrés. La magnitud de esta respuesta, que depende de las características genéticas del individuo, de lo temprano y agresivo que se traten los pacientes, podrá ser modificada para evitar la progresión descontrolada en el tiempo de la activación de las cascadas bioquímicas de defensa. Es un reto médico la prevención de las lesiones celulares que marcan la fase de no retorno. Todos los esfuerzos de tratamiento hemodinámico, respiratorio, metabólico, quirúrgico y medicamentoso, deben encaminarse a pagar lo más pronto posible la deuda de oxígeno contraída inicialmente. Así, la respuesta orgánica de estrés en la práctica clínica es evolutivamente útil pues tiene como objeto la limitación y reparación de las lesiones que amenacen la vida.

ABSTRACT

In order to return immediately to a state of equilibrium, organisms develop a complex response mediated by inter-regulated cellular and humoral mechanisms occasionally these mechanisms, responding to primary injury, may overreact thus, threatening the life of the individual. The quality and quantity of stress response is genetically determined. This response, in turn, effects the intermediate metabolism as well as the mitochondrial phosphorylation capacity. Different morphological changes within the cellular organelles shall determine whether there has been any type of repair or the point of no return has been reached. Therapeutic aids include optimization of blood volume; contribution of nutrients and co-factors that are required by the organism for the production of energy; and adequate blood oxygen saturation. Finally, should be a continuous analysis of the clinical and experimental conditions under which primary and antagonizing antibacterial response modulators are being used.

REFERENCIAS

- Cannon W B: Physiological Regulation of Normal States: Some Tentative Postulates Concerning Biological Homeostatics (1926). In: Langley LL: Homeostasis: Origins of the Concept. Pennsylvania Dowden Hutchinson and Ross Inc. 1973
- Mirsky I A: Metabolic Responses in Acute Stress Situations. In: Walter Army Medical Service: Symposium on Stress. Washington, 1953 (Mar); pp. 37-44
- Bernard C: Introduction a l'étude de la Médecine Expérimentale. Quatrième Edition. Paris; Librairie Delagrave, 1920
- Schmidt C F: The Adjustment of Oxygen Supply to Oxygen Demand in Organs. In: Symposium on Stress. Washington, Marc 1953 (Mar)
- Hill R B: Pathobiology and Disease. In: Hill R B, La Via M F: Principles of Pathobiology. 3th Edition. Chp 1. Oxford University Press, 1980
- Bessman S P, Renner V J: The Biphasic Hormonal Nature of Stress. In: Cowley R A, Trump B F: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia. Chp. 3. Baltimore, Williams Wilkins 1982
- Cuthbertson D P: Symposium on Surgery and Nutrition: Historical Approach. Proc Nutr Soc. 1980; 39(2):101-5
- Frayn K N: Substrate Turnover After Injury. Br Med Bull. 1985; 41 (3): 232-9
- Barton R, Cerra F B: The Hypermetabolism: Multiple Organ Failure Syndrome. Chest 1989; 96 (5): 1153-60
- Trump B F, Berezskyi K, Cowley R A: The Cellular and Subcellular Characteristics of Acute and Chronic Injury with Emphasis on the Role of Calcium. In: Cowley R A, Trump BF: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia. Chp. 1. Baltimore, Williams Wilkins, 1982
- Mayes P A: Regulation of Carbohydrate Metabolism. In: Harper's Biochemistry. 21th Edition. Chp. 22. Norwalk, Appleton and Lange, 1988
- Weissman C H: The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. Anesthesiology 1990; 73 (2): 308-27
- Lund P, Williamson D H: Inter-tissue Nitrogen Fluxes. Br Med Bull 1985; 41 (3): 251-6
- Granner D K: Hormone Action. In: Harper's Biochemistry. 21th Edition. Chp. 44. Norwalk, Appleton and Lange, 1988
- Atkinson D E, Bourke E: Metabolic Aspects on the Regulation of Systemic pH. Am J Physiol 1987; 252: 1947-56
- Wallace D C: Mitochondrial Genetics: A Paradigm, for Aging and generative Diseases?. Science 1992; 256: 628-32
- Mela L: Mitochondrial Function in Shock, Ischemia and Hipoxia. In: Cowley R A, Trump B F: Pathophysiology of shock, Anoxia and Ischemia. Chp. 6, Baltimore, Williams Wilkins, 1982
- Carcillo J, Hough C J: Oncogene Expression: A New Horizon in the Study of Sepsis. In: Liss A R: Molecular and Cellular Mechanisms of Sepsis Shock. Second Viena Shock Forum 1989, pp. 71-6
- Baue A E: Anomalías Metabólicas durante el Choque. Clín Quirúrg Norte Am 1976 (Oct): 1063-76
- Chaundry I H, Clemens M G, Baue A E: Alterations in Cell Function with Ischemia and Shock and Their Correction. Arch Surg 1981; 116 (4):1309-17
- Aw T Y, Jones D P: Nutrient Supply and Mitochondrial Function. Ann Rev Nutr 1989; 9: 229-51
- Nanni G, Siegel J H et al: Increased Lipid Fuel Dependence in the Critically Ill Septic Patient. J Trauma 1984; 24 (1): 14-30
- Stoner H B, Little R A et al: The Effect of Sepsis on the Oxidation of Carbohydrate and Fat. Br J Surg 1983; 70:32-5
- Shoemaker W C: A New Approach to Physiology, Monitoring and Therapy of Shock States. World J Surg 1987; 11:133-46
- Trump B F, McDowell E M et al: Cellular Reaction to Injury. In: Hill R B and La Via M F: Principles of Pathobiology. 3th Edition, Chp. 2, Oxford University Press, 1980
- Parrillo J E: Septic Shock in Humans. Ann Intern Med 1990; 113 (3): 227-42
- Faist E, Ertel W et al: Mediators and the Trauma Induced Cascade of Immunologic Defects. In: Liss A R: Molecular and Cellular Mechanisms of Sepsis Shock. Second Viena Shock Foorum, 1989, pp. 495-506

28. Helliwell T R, Coakley J H, et al: Necrotizing Myopathy in Critically Ill Patients. *J Pathol* 1991; 164 (4): 307-14
29. Zochodne D W, Bolton C F et al: Critical Illness Polyneuropathy. A Complication of Sepsis and Multiple Organ Failure. *Brain* 1987; (4): 819-41
30. Braunwald E: Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald E: *Textbook of Cardiology*. Chp 14, Williams and Wilkins 1988
31. Braunwald E: Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald E: *Textbook of Cardiology*. Chp 14, Williams and Wilkins 1988
32. Ernest L: Biochemistry of Reoxygenation Injury. *Crit Care Med* 1988; 16(10): 947-53
33. Cheung D Y, Bonventre J V et al: Calcium and Ischemic Injury. *N Engl J Med* 1986; 314(26):1670-6
34. Arief A I: Editorial: Treatment of Symptomatic Hyponatremia: Neither haste nor waste. *Crit Care Med* 1991; 19 (6): 748-51
35. Tyson G W, Jane J A: Pathophysiology of Head Injury. In: Cowley R A and Trump B F: *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Chp. 42, Baltimore, Williams Wilkins, 1982
36. Selye H: *The stress of life*. New York, McGraw-Hill Book Co, 1978
37. Ryan G B, Majno G: Acute Inflammation. *Am J Pathol* 1977; 86 (1): 184-258
38. Willoughby D A: Inflammation-mediators and Mechanisms. *Br Med Bull* 1987; 43 (2): 247-55
39. Rojas W: *Inmunología*. 4° Edición. Bogotá, Fondo Educativo Inter-Americano, 1978
40. Murray R K: Cancer, Oncogenes and Growth Factors. In: Harper's *Biochemistry*. 21th Edition, Chp. 57. Norwalk, Appleton and Lange, 1988
41. Moore F D: La maladie post-operatoire: Existe orden dentro de tanta variedad? *Clín Quirúrg Norte Am* 1976 (agt); 803-18
42. Carafoli E: Membrane Transport and the Regulation of the Cell Calcium Levels. In: Cowley R A and Trump B: *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Chp 7, Baltimore, Williams Wilkins, 1982
43. McCord J M: Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159
44. Webb W R, Brunswick R A: Microcirculation in Shock. Clinical Review. In: Cowley R A, Trump B F: *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Chp. 13, Baltimore, Williams Wilkins, 1982
45. Hardaway R M: Pathology and Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation. In: Cowley R A, Trump B F. *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Chp. 14, Baltimore, Williams Wilkins, 1982
46. Pinski M R, Matuschak G M: Multiple Systems Organ Failure: Failure of Host Defense Homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5 (2): 199-220
47. Sheagren J N: Mechanism-Oriented therapy for Multiple Systems Organ Failure. *Crit Care Clin* 1989; 5 (2): 393-409
48. Fink M P: Monoclonal Antibody to Endotoxin should be used in patients with apparent or proven Gram-negative Sepsis. In: *ICU care controversies*. Am Coll Surg, Annual Clinical Congress. New Orleans, 1992
49. Koruda M J: Gut Sterilization Decreases Death from Sepsis. In: *ICU Care Controversies*. Am Coll Surg, Annual Clinical Congress. New Orleans, 1992
50. Gómez A et al: Nuevo Análisis de la Mortalidad en Función de la Gravedad. Estudio Comparativo con dos Indices de la Gravedad. *Rev Col Cirug* 1991 (mar); 6 (1 Esp.): 9-16
51. Shoemaker W C, Appel P L, Kram H B: Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High Risk Surgical Patients. *Chest* 1992; 102(1):208-15
52. Tuschmidt J, Fried F et al: Elevation of Cardiac Output and Oxygen Delivery Improves Outcome in Septic Shock. *Chest* 1992; 102 (1):216-220
53. Wilmore D W: Catabolic Illness: Strategies for Enhancing Recovery. *N Eng J Med* 1991; 325(10):695-702
54. Rombeau J L, Caldwell M D: *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding*. 2nd Edition. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990