

Respuesta metabólica al trauma.



Emergencias

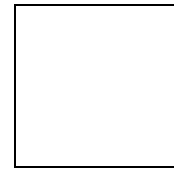
José Ramón Aguilar

061 Málaga. España

<http://fly.to/emergencias>

<http://www.emergencias.es.org>

<http://www.emergencias.es.vg>



Emergencias

José Ramón Aguilar

061 Málaga. España

<http://fly.to/emergencias>
<http://www.emergencias.es.org>
<http://www.emergencias.es.vg>

Respuesta metabólica al trauma.

[J. Valdez Urzua](#)

[Arch Cir Gen Dig, 2000 Abr 1 © Cirugest]

CONCEPTO

Los cambios metabólicos que se presentan en forma secundaria a casi todos los tipos de lesión son considerados en conjunto como la respuesta metabólica al trauma [1].

Los cambios en el organismo después de una lesión se pueden dividir grosso modo en: cambios del metabolismo de energía y sustratos, cambios del metabolismo de agua y electrolitos y cambios en el metabolismo local de la herida. En su mayor parte, los dos primeros son consecuencia de la actividad neuroendocrina sistémica, en tanto que el tercero es independiente del medio neuroendocrino sistémico [1].

Las lesiones mayores, las cirugías o los accidentes, provocan respuestas metabólicas, hormonales y hemodinámicas. Estas respuestas están caracterizadas por alteración en el metabolismo de proteínas con balance nitrogenado negativo, hiperglucemia, retención de sodio y agua y un incremento en la lipólisis. Además hay liberación de hormonas contrarreguladoras, síntesis hepática de numerosos factores de fase aguda y fiebre [1,2,3,4,5].

Esta respuesta es activada por varios tipos de estímulos nociceptivos, por lesión de tejidos, por isquemia tisular y por la reperfusión, así como por las alteraciones hemodinámicas que se presentan comúnmente en estos pacientes [5].

[1,2,3,4,5]. En este sentido cabe mencionar que el aporte de oxígeno a las células, movilizar sustratos de energía, mejorar el aporte de sustratos de importancia extrema al sitio de lesión (en especial glucosa, para cicatrización) y minimizar el dolor [1].

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde la época de Hipócrates se sabía de la constancia de los sistemas biológicos, pero no fue sino hasta 1840 cuando Claude Bernard estableció la fisiopatología como una nueva disciplina, al proponer la regulación de los sistemas corporales para conservar la constancia del medio interno. Bernard sugirió que todos los fenómenos vivos eran atribuibles a reacciones bioquímicas y fisiológicas, y que su análisis detallado proporcionaría conocimiento más completo de la vida.

El siguiente científico importante que contribuyó con nuevos conocimientos en homeostasis corporal fue Walter B. Cannon, quien comprobó que el control del sistema nervioso autónomo era el encargado de conservar la constancia y de efectuar los ajustes autorreguladores después de stress. Cannon acuñó el término "homeostasis" [3].

Mientras se dilucidaban estos mecanismos fisiológicos en otros lugares del mundo se describían y clasificaban las reacciones de los pacientes después de lesiones y otras enfermedades críticas. John Hunter, cirujano y biólogo inglés del siglo XVIII, hizo comentarios sobre la respuesta biológica a las lesiones tisulares. Fue el primero en sugerir que las respuestas a la lesión era de índole benéfica para el huésped [3].

En la segunda mitad del siglo XIX, un grupo de científicos alemanes, encabezados por Carl Voit, hizo estudios del balance nitrogenado y construyó grandes calorímetros para analizar la oxidación de los alimentos y la producción de calor. Los estudios de energía y de balance nitrogenado se hicieron en diversas situaciones experimentales en animales y humanos. Con tales técnicas se estudió el efecto de la infección en el metabolismo de las proteínas, y surgió una opinión contraria a la sugerida por Hunter, ya que describieron la proteólisis acelerada que acompaña a la infección como la "destrucción tóxica de proteínas", denotando así que este proceso era de adaptación deficiente, y no una respuesta apropiada a la enfermedad [3].

La "época actual" en el conocimiento de las respuestas a las lesiones comenzó con los estudios de David Patton Cuthbertson quien estudió la secreción urinaria de calcio y fósforo en individuos que habían sufrido fracturas de huesos largos haciendo comparaciones con el equilibrio de estos iones en sujetos normales acostados. Advirtió que los individuos lesionados

tenían una mayor excreción urinaria de fósforo así como grandes pérdidas urinarias de nitrógeno y potasio. También calculó las necesidades de energía por medio de calorimetría indirecta en los sujetos lesionados y advirtió que, junto con el catabolismo de las proteínas, había un mayor consumo de oxígeno. Cuthbertson describió un incremento constante en la temperatura corporal en sujetos lesionados pero sin infección y llamó a esta respuesta "fiebre postraumática". En estudios ulteriores intento cambiar la respuesta a la lesión modificando el ingreso de alimentos, pero observó que el cambio en la ingestión de ellos no reducía la mayor excreción de nitrógeno. La gran pérdida de nitrógeno sugirió que la cantidad de este elemento excretada por la orina provenía de una respuesta proteolítica generalizada en el músculo estriado, y no de la degradación proteínica en el sitio de la lesión. Sus contribuciones siguen siendo fundamentales para comprender las respuestas metabólicas a la lesión [3]. Algunos años después, el profesor Francis D. Moore reunió, tabuló, clasificó y aplicó al cuidado de enfermos gran parte de los conocimientos sobre respuestas homeostáticas después de traumatismo y cirugía. Evaluó la trascendencia de los componentes específicos de la respuesta a la lesión como reposo en cama, anestesia, pérdida de volumen e inanición en las respuestas metabólicas, y describió varias fases de convalecencia después de la lesión. La trascendencia de su trabajo implica la aplicación de conocimientos, lo que permitió al cirujano mejorar el cuidado del paciente quirúrgico en estado crítico [3]. Muchas otras personas han contribuido al estudio de las alteraciones homeostáticas después de la lesión. Desde las contribuciones de Hans Selye numerosos psiquiatras han investigado la respuesta al stress mental agudo y crónico; los fisiólogos han investigado la respuesta al stress ambiental; y los cirujanos han investigado la respuesta a la lesión y a la sepsis. Recientemente, se ha presentado un creciente interés entre los anestesiólogos por la respuesta metabólica ocasionada por el stress quirúrgico, esto debido a que las técnicas anestésicas pueden modular esta respuesta. Además, en los últimos años se ha conocido la importancia del sistema inmunológico en el control de muchas funciones no inmunológicas, que en relación con diversas hormonas endocrinas y exocrinas, han permitido un mayor entendimiento de la respuesta metabólica al stress [2].

ESTIMULOS PRODUCTORES DE CAMBIOS

Los mecanismos que inician, regulan y sostienen la respuesta metabólica al trauma no han sido plenamente identificados. Un área de particular interés lo constituye el eje neuroendocrino ya que se ha comprobado que los pacientes lesionados tienen elevación en la concentración sanguínea de cortisol, glucagon, catecolaminas, insulina, hormona del crecimiento, aldosterona y vasopresina. Se piensa que el mecanismo para estas elevaciones es mediado neurológicamente, al menos en forma parcial [2,3].

Ha sido costumbre considerar la reacción neuroendocrina a una lesión como respuesta a la lesión en sí, pero hoy se sabe que la respuesta hormonal resultante se deriva de un conjunto de reflejos fisiológicos que dependen de características específicas del estímulo lesivo, cada una de las cuales puede considerarse como un agente que desencadena el reflejo. En los receptores los estímulos se traducen en un grupo definido de señales aferentes que se transmiten al SNC por vías nerviosas específicas. En el SNC, dichos impulsos se integran con otros y se genera un grupo definido de impulsos eferentes; a su vez, éstos estimulan o inhiben la liberación de innumerables efectores neuroendocrinos, que producen cambios fisiológicos orientados a corregir las alteraciones de la homeostasis. Diversos factores como enfermedades coexistentes, calidad y volumen de los líquidos repletos, medicamentos que se usen simultáneamente, consumo de etanol u otra droga de las que se abuse y la edad del individuo, pueden modular la respuesta a estos estímulos [1].

Los fenómenos que ocurren después de la lesión suelen ser respuestas graduadas; esto es, entre más intenso sea el daño, más intensa será la respuesta. Las reacciones por lo regular se intensifican hasta alcanzar un nivel máximo; la gravedad del daño por arriba y por abajo de este nivel simplemente ocasionan una respuesta máxima. Las enfermedades críticas también ocasionan diversas respuestas homeostáticas interrelacionadas y complejas. Los signos clínicos que se observan son la suma de las modificaciones que se sabe ocurren como consecuencia de perturbaciones aisladas [3].

Como se mencionó, los factores principales que desencadenan las respuestas neuroendocrinas a las lesiones son hipovolemia y dolor, sin embargo existen múltiples

estímulos que pueden desencadenar dichas respuestas. Entre los estímulos primarios de los reflejos neuroendocrinos se incluyen:

- Cambios del volumen circulante eficaz
- Estimulación de los quimiorreceptores
- Dolor y emociones
- Alteraciones en los sustratos sanguíneos
- Cambios en la temperatura corporal
- Infección [1]

Con uno u otro factor, el comienzo inmediato de la liberación de hormonas depende de un reflejo activado por nervios aferentes. Aunque la intensificación refleja de la actividad simpática ocurre sólo en el bulbo raquídeo o la médula espinal, al parecer requiere coordinación hipotalámica semejante a la observada en el control de la liberación de las hormonas de la adenohipófisis.

Para que se produzca un reflejo se requiere que los receptores especializados detecten el estímulo, lo traduzcan en actividad eléctrica y lo transmitan al encéfalo. Experimentalmente y por la experiencia clínica, se ha demostrado que la desnervación impide que los impulsos aferentes lleguen al cerebro. De manera semejante, los anestésicos locales, al bloquear la transmisión de impulsos aferentes provenientes del área de lesión inhiben la respuesta neuroendocrina al traumatismo quirúrgico, incitada por estímulos presentes en el sitio operado. Sin embargo, no es necesaria la percepción del estímulo, pues algunos individuos reaccionan al estímulo de una lesión a pesar de la anestesia general. Tal respuesta puede no ser la misma que habría surgido sin anestesia. La diferencia se debe, cuando menos en parte, a que los anestésicos generales pueden desencadenar, inhibir o intensificar los reflejos neuroendocrinos. En toda intervención quirúrgica han de considerarse el anestésico utilizado y la profundidad y duración del efecto [1].

Se han estudiado a fondo las vías precisas que siguen las terminaciones nerviosas aferentes hacia el hipotálamo, en lo tocante a la ACTH y, en menor grado, las relativas a la ADH y catecolaminas. Los datos disponibles de la neuroregulación de otras hormonas parecen ser análogos, y es muy probable que compartan en grado considerable las vías aferentes [1]. Las vías comunes por las que llegan los estímulos sensitivos al SNC permiten que en éste se integren los impulsos aferentes y haya modulación de los impulsos eferentes del propio SNC. En consecuencia, la respuesta neuroendocrina a un estímulo dado no es un fenómeno que se ajuste a la ley de "todo o nada" ni es siempre la misma. Dicha respuesta depende en gran medida de la intensidad y duración del estímulo, presencia de estímulos simultáneos y seriosos cualitativamente iguales o distintos; estado del receptor en el momento de la estimulación y hora del día en que surge el estímulo. Esto último se demuestra por el hecho de que a pesar de la activación potente del SNS por pequeñas hemorragias que no causen hipotensión, la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal surge sólo cuando disminuye la presión sanguínea. En forma semejante, la activación de quimiorreceptores o inactivación de barorreceptores produce notable actividad del SNS pero secreción mínima de catecolaminas suprarrenales. Esta última sí es intensa durante hemorragias hipotensoras, en las que se activan ambos tipos de receptores [1].

Además de la intensidad y duración, la rapidez con que ocurre un estímulo es un parámetro importante en la modulación de las señales eferentes que desencadena. Por ejemplo, la respuesta neuroendocrina de un traumatizado con rotura de bazo que pierda 30% de la volemia en una hora puede ser muy diferente de la observada en un individuo con fracturas múltiples de huesos largos que pierda igual porcentaje en 24 horas [1].

La reactividad de los propios receptores a la transducción de estímulos y su transformación en actividad nerviosa es variable. Es por esto que dos estímulos similares en magnitud, intensidad y duración puedan tener menor efecto en algunas circunstancias que en otras. Por ejemplo, los osmorreceptores centrales del hipotálamo, situados cerca del tercer ventrículo, cambian su umbral de respuesta a los estímulos. Las alteraciones de la osmolalidad plasmática y del volumen circulante eficaz son estímulos potentes para la secreción de ADH. Los estímulos aferentes de receptores que "vigilan" estos parámetros interactúan en el SNC de modo que el umbral de dichos osmorreceptores cambia conforme lo hace la secreción de ADH [1].

De igual manera, la reactividad de los barorreceptores se intensifica por la respuesta que inician, o sea por la acción de catecolaminas, ADH y angiotensina. Además, la sensibilidad de algunos receptores, como los de la corteza suprarrenal cambia en función de la hora del día.

Por ejemplo, la respuesta de secreción de corticotropina ante hemorragia es igual por la mañana o la noche; pero la respuesta secretora de cortisol a dicha hormona es mucho mayor por la noche. Este fenómeno podría tener importancia especial en traumatizados, ya que las probabilidades de que ocurra un traumatismo grave por la noche son mucho mayores que durante el día, más se desconoce su importancia en el restablecimiento [1].

Los estímulos que acompañan a lesiones, sepsis y ayuno pocas veces son discretos. Cuando se presenta una lesión, es probable que el sujeto perciba de manera simultánea múltiples estímulos. La respuesta neuroendocrina al daño es la suma de todos los estímulos que percibe y "procesa" la persona, y con frecuencia es diferente a la que aparece con un estímulo aislado [1].

Además de la concurrencia de estímulos múltiples, no es raro que éstos se sucedan en forma seriada. Quienes sufren de accidentes de tránsito primero suelen sentir dolor por fractura de costillas, después tienen hipovolemia por rotura del bazo y luego hipoxia por neumotórax a tensión. Conforme a los mecanismos de retroacción endocrina clásicos, cabría esperar, por ejemplo, que el incremento de cortisol sérico por diversos estímulos inhibiera la liberación de corticotropina por parte del segundo grupo. Esto casi no ocurre y la respuesta no cambia o es mayor que la inicial (potenciación). La respuesta neuroendocrina a traumatismos, choque y sepsis puede modificar la reacción a una operación ulterior, y la respuesta a una segunda lesión, como la intervención quirúrgica postraumática, puede ser muy distinta de la que se observaría con una operación sin traumatismo precedentes [1].

La respuesta a los estímulos después de la lesión se modifica por diversos factores preexistentes en el paciente, como:

1. Consumo de etanol y otras drogas
2. Uso de medicamentos
3. Interrupción de farmacoterapia previa
4. Enfermedad persistente
5. Edad [1]

Entre los factores citados, el etanol posee importancia especial porque el etilismo es frecuente en los traumatizados. Algunos autores señalan más de 75% de las personas de 15-60 años que fallecen por accidentes de motocicleta y automóviles tienen intoxicación alcohólica (etanol sanguíneo mayor de 100 mg%) cuando el accidente ocurre por la noche, y más del 50% si el accidente es diurno. Por otra parte, en más de 50 y 25% de las muertes de peatones del mismo grupo de edad durante la noche y el día respectivamente, participó una persona alcoholizada [1].

Aunque la importancia de la intoxicación etílica en la respuesta global a la lesión no se ha estudiado a fondo, se sabe que el etanol altera los procesos metabólicos y endocrinos. Por ejemplo, limita la gluconeogénesis del hígado al disminuir la concentración de NAD⁺ en dicha víscera. Además, el etanol puede alterar la respuesta neuroendocrina, como lo indican los aumentos de catecolaminas centrales y en orina, el recambio de dichas sustancias en la médula suprarrenal y las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH. De manera semejante, narcóticos como la heroína y otros estupefacientes originan alteraciones metabólicas y endocrinas profundas, además de que pueden modificar la respuesta a la lesión por sus propiedades anestésicas. La abstinencia de tales agentes después de una lesión puede tener consecuencias metabólicas y endocrinas notables que prolongan o alteran la respuesta al traumatismo. Esto también se observa con fármacos usados con fines médicos, como la insulina, que no debe administrarse a un sujeto inconsciente si no se sabe que es diabético [1].

ESTIMULOS DE LA RESPUESTA EFERENTE

Son tres las ramas principales del asa eferente de la respuesta neuroendocrina refleja a las lesiones: el SNA, el sistema hormonal y la hística local. Las primeras dos se inician en el cerebro (específicamente en las regiones autónomas del tallo encefálico) y el eje hipotálamo-hipofisiario, respectivamente. La respuesta del tejido lesionado abarca innumerables péptidos pequeños (factores tisulares, monocinas y autocoides), cuya liberación median la respuesta inflamatoria local en el área dañada o el tejido lesionado. Los impulsos eferentes de las regiones autónomas del tallo encefálico modifican la actividad del SNS y SNP, mientras que los

provenientes de dichas regiones y del eje hipotálamo-hipofisario cambian la rapidez de la secreción hormonal [1].

La respuesta endocrina se puede dividir en hormonas cuya secreción depende ante todo del eje hipotálamo-hipofisario (cortisol, tiroxina, GH y ADH) y hormonas cuya secreción controla el SNA (insulina, glucagon y catecolaminas) [1].

RESPUESTA HORMONAL A LAS LESIONES

En individuos que han sufrido una lesión se advierten diversas alteraciones hormonales, pero solo en fecha reciente se han confirmado las relaciones de causa y efecto que existen entre el medio hormonal y las modificaciones metabólicas postraumáticas [3].

Estímulos aferentes inducen la secreción de factores liberadores hipotálamicos (por ejemplo, factor liberador de corticotropina y el péptido intestinal vasoactivo), que a su vez estimulan la liberación hipofisaria de diferentes hormonas [1].

Se han descubierto mediadores neuroendocrinos en tejidos no hipotálamicos y no hipofisarios, pero aún se discute su acción en esos tejidos. Por ejemplo, se han encontrado vasopresina en el páncreas humano y proopiomelanocortina se ha observado en la células mononucleares, suprarrenales, testículos, bazo, riñón, ovario y pulmón [3].

Estudios comparativos de la respuesta fisiológica al stress desencadenada por operaciones laparoscópicas y tradicionales han demostrado que en ambos tipos de cirugías se presentan incrementos significativos de ACTH, GH, insulina y cortisol, con una disminución importante de la FSH y T₃. En la cirugía abierta o tradicional se encuentran elevaciones significativas de los niveles de cortisol en orina de 24 horas y en las concentraciones de catecolaminas [6].

Interacción de las hormonas contrarreguladoras

El cortisol, el glucagon y las catecolaminas son llamadas hormonas contrarreguladoras, debido a que se oponen a los efectos de la insulina. Estas hormonas actúan en forma sinérgica para incrementar la producción hepática de glucosa [1,2,3], además de que antagonizan las funciones anabólicas de la insulina. La acción de estas hormonas a corto plazo, es conservar la glucemia y evitar la hipoglucemia, mientras que en forma crónica aceleran el catabolismo [3].

La interacción de las hormonas contrarreguladoras ha sido de gran interés en la respuesta metabólica al trauma. Se ha estudiado el efecto que produce la administración de hidrocortisona, glucagon y adrenalina de modo que simulen los niveles encontrados después de lesiones moderadas. Esta administración provoca aumento de la producción de glucosa (gluconeogénesis) y disminución del aclaramiento de la misma. El efecto es mas prolongado cuando se administran estas hormonas en forma combinada, que cuando se administran solas o en grupos de dos. De ahí que se haya propuestos que estas hormonas actúan en forma sinérgica. Una posible explicación de este hecho es que el glucagon aumenta el AMPc intracelular, especialmente en el hígado, potenciando así la acción de la adrenalina [2].

Experimentalmente se ha demostrado que la administración de cortisol, glucagon e insulina ocasiona un significativo balance negativo de nitrógeno y potasio, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, retención de sodio y leucocitosis periférica. Las pérdidas de nitrógeno parecen deberse a la acción del cortisol, ya que la administración de esta hormona por sí sola ocasiona las mismas pérdidas que cuando se administran las tres hormonas en conjunto. Sin embargo, las pérdidas de nitrógeno no fueron de la magnitud de las observadas en lesiones accidentales. Es por eso que se piensa que otros mediadores puedan estar involucrados en la proteólisis y las pérdidas de nitrógeno observadas en estos pacientes. Además, los sujetos normales no presentaron fiebre, elevaciones en las proteínas de fase aguda y disminución de las concentraciones séricas de hierro. Estudios en los que se utilizó el pirógeno esteroideo eticolanona administrado a sujetos normales dio como resultado fiebre, leucocitosis y disminución del hierro plasmático, sin elevación de las hormonas contrarreguladoras, hiperglucemia o balance nitrogenado negativo. La administración de las hormonas contrarreguladoras junto con la eticolanona simulan más las características de las respuestas a la lesión que cuando fueron administrados en forma separada. Así, mediadores endocrinos e inflamatorios parecer estar activados en respuesta a la lesión y la sepsis [2].

Factor de liberación de corticotropina-ACTH-cortisol

Muchos tipos de traumatismos se caracterizan por incremento de la secreción de factor liberador de corticotropina (CRF), corticotropina (ACTH) y cortisol, lo cual guarda correlación con la intensidad de la lesión y/o con el área corporal quemada [1]. Se piensa que el cortisol es un mediador importante de la respuesta metabólica al traumatismo, esto se ha comprobado porque los animales con ausencia de suprarrenales y pacientes con Síndrome de Addison tienen una respuesta pobre cuando se encuentran sometidos a stress. Además, se ha comprobado un incremento en el índice de mortalidad después del uso de etomidato para sedar a pacientes con enfermedades críticas. Posteriormente se descubrió que el etomidato bloquea la esteroidogénesis en la glándulas suprarrenales. Se piensa que la importancia del cortisol durante la respuesta al stress radica en que modifica el metabolismo de la glucosa poniendo a disposición del cerebro mayor cantidad de esta sustancia, facilitando la acción de las catecolaminas y previniendo una reacción exagerada del sistema inmune a las lesiones [2]. El factor liberador de corticotropina se sintetiza en el núcleo paraventricular del hipotálamo y su paso al sistema porta-hipofisiario depende de impulsos aferentes neurogénicos que llegan a las células hipotalámicas. La ADH potencia la liberación del factor y su acción en la adenohipófisis; además la angiotensina II activa la liberación de este factor y de la vasopresina [1]. Otros factores que estimulan la liberación del factor liberador de adrenocorticotropina incluyen las catecolaminas, la vasopresina y el péptido intestinal vasoactivo [2].

La ACTH regula la síntesis y liberación de cortisol en las glándulas suprarrenales, proceso mediado por aumento en la concentración intracelular de AMPc a raíz de la unión de esta hormona a los receptores de superficie de las células glandulares. Las células adenohipófisis sintetizan y almacenan la ACTH como fragmento de una molécula de mayor tamaño, la proopiomelanocortina, que también incluye γ -lipotropina, β -lipotropina, hormona α -melanocitoestimulante y β -endorfina. La liberación de ACTH de dichas células depende de la acción del factor liberador de corticotropina, lo cual es potenciado por angiotensina II, ADH y quizás oxitocina. Datos recientes hacen pensar que la interleucina-1 puede estimular la producción de ACTH por células de la hipófisis. Inhiben la liberación de esta hormona el cortisol (retroacción larga) y la propia ACTH (retroacción corta) [1,2].

La concentración plasmática de cortisol continúa alta incluso cuatro semanas después de las quemaduras, menos de una semana después de lesiones de tejidos blandos o unos cuantos días posterior a la hemorragia. De hecho, en la hipovolemia pura, la concentración plasmática de dicha sustancia se normaliza con rapidez una vez repuesta la volemia. Sin embargo, la infección sobreañadida prolonga el aumento de cortisol plasmático en todas estas lesiones [1]. Se ha comprobado que la magnitud y duración del aumento de las concentraciones de ACTH y cortisol en el transoperatorio y postoperatorio dependen en gran medida del grado de trauma quirúrgico. El incremento de la secreción de ACTH durante la cirugía generalmente es mayor que el requerido para producir una respuesta máxima por las glándulas suprarrenales. Esto se comprobó debido a que la administración de ACTH exógeno durante la cirugía no ocasiona elevaciones adicionales del cortisol [2].

El ritmo circadiano de la secreción de cortisol (niveles máximos a las 6:00 - 8:00 horas con una disminución posterior) se modifica pero no se elimina después de las cirugías. Este ritmo puede ser modificado hasta en 6 horas después de las cirugías mayores. Estudios realizados demostraron que durante y después de las cirugías el volumen circulante de cortisol aumentó aproximadamente el 75%, mientras que su índice de aclaramiento aumentó aproximadamente hasta el 130%. Por otro lado, se ha demostrado que la administración de 500 mg de cortisol en el momento de la incisión quirúrgica bloquea el incremento plasmático de ACTH [2].

El cortisol tiene muchas funciones en el metabolismo corporal que incluyen estimulación de la gluconeogénesis, incremento de la proteólisis y de la síntesis de alanina, sensibilización del tejido adiposo a la acción de las hormonas lipolíticas (GH y catecolaminas), efectos antiinflamatorios y de resistencia a la insulina [2].

Específicamente en el hígado, el cortisol inhibe la vía colateral de fosfato pentosa, la acción de la insulina y de varias enzimas reguladoras de la glucólisis (como glucocinasa, fosfofructocinasa y cinasa de piruvato); además facilita la captación de aminoácidos; estimula la actividad de sus transaminasas y de la sintetasa de glucógeno; promueve la síntesis y actividad de varias enzimas reguladoras de la gluconeogénesis (carboxilasa de piruvato, carboxinasa de fosfenolpiruvato, fructosa-1,6-bisfosfatasa y glucosa-fosfatasa) y potencia las acciones de glucagon y adrenalina [1].

En músculos estriados no ejerce efecto directo en el metabolismo de la glucosa, aunque inhibe la captación de glucosa mediada por insulina. Además, disminuye la captación e incrementa la liberación de aminoácidos [1].

En el tejido adiposo, el cortisol incrementa la lipólisis de manera directa e indirecta por la potenciación de otras hormonas lipolíticas, como adrenalina y corticotropina, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres. El cortisol también disminuye la captación de glucosa por el tejido adiposo [1].

En resumen, esta hormona es importante para la conservación de los niveles normales de glucosa durante las situaciones de stress y para incrementar la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis hepática [1].

Los sujetos en tratamiento a largo plazo con corticosteroides, cuyas suprarrenales se han atrofiado y que no los reciben durante una operación o después de un traumatismo, pueden morir porque no se libera cortisol de las glándulas, temporalmente inactivas por la atrofia. En caso de surgir insuficiencia suprarrenal aguda, los signos más notables son fiebre e hipotensión. Cuando se intentaba extirpar ambas suprarrenales antes de disponer de la cortisona, la pacientes siempre morían por insuficiencia suprarrenal. De igual manera, si se opera a un paciente en que no se suponga dicha insuficiencia suele morir si no se le administran corticosteroides [1].

La muerte por insuficiencia en un lesionado por lo general depende de hipoglucemia, hiponatremia e hipercaliemia. Los últimos signos resultan de pérdida de las propiedades de conservación de sodio y caliuresis de la aldosterona y, en menor grado, del cortisol. La hiponatremia de la insuficiencia suprarrenal postraumática se intensifica por las mayores concentraciones de ADH (y, por lo tanto, menor eliminación de agua libre) después de la lesión [1].

Se debe destacar que con todo y el importante efecto del cortisol en el metabolismo de los carbohidratos en el hígado, animales y humanos a los que se han extirpado la suprarrenales no tienen modificaciones importantes de tal metabolismo si reciben constantemente alimentos.. No obstante en caso de lesión o ayuno presentan alteraciones extraordinarias del metabolismo hepático de carbohidratos, que culminan en hipoglucemia rápida y mortal. La ausencia de cortisol, que no induce ya la síntesis de enzimas hepáticas, no basta para explicar la disminución de la glucemia porque la síntesis enzimática requiere varias horas. De lo anterior se deduce que la hipoglucemia inducida por el stress en animales y humanos sin suprarrenales parece resultar, cuando menos en parte, de la incapacidad de almacenar glucógeno y de la ausencia de la acción permisiva de los corticosteroides de la gluconeogénesis mediada por glucagon y adrenalina. A este respecto, algunos autores han señalado que la función primaria del cortisol en el traumatismo es permitir o intensificar la acción de otras hormonas. Sin embargo, no todos los efectos benéficos del cortisol después del traumatismo se pueden atribuir a esta acción permisiva, por ejemplo, los estudios de reposición de volemia de hemorragia muestran que las concentraciones de sostén del cortisol no bastan para la reposición completa de la volemia y que se requieren mayores concentraciones de dicha hormona [1].

Los parapléjicos que no reaccionan a las operaciones con incremento de la secreción de cortisol por lo regular las toleran. Son tres las explicaciones de esta aparente paradoja.

1. La secreción de cortisol permanece en cantidades bajas por la falta de impulsos aferentes del área lesionada, aunque permanecen intactas las reacciones a la hemorragia no compensada, infecciones sobreañadidas o estimulación hipotalámica por hipoglucemia.
2. Los parapléjicos pueden reaccionar a la disminución del volumen circulantes eficaz porque los reflejos de barorreceptores están mediados por pares craneales.
3. En traumatismos graves, la conjugación hepática de corticosteroides a formas inactivas puede disminuir, con lo que aumentan de manera súbita las formas no conjugadas activas, incluso si su ritmo de producción es constante. Las personas cuyas células no han sido privadas de corticosteroides en el postoperatorio toleran mejor el traumatismo quirúrgico que quienes sufren déficit de tales hormonas desde tiempo atrás [1].

TSH-Tiroxina

Muchas lesiones se acompañan de hipermetabolismo en el postoperatorio o en el período postraumático inmediatos, por lo que sería razonable proponer que después de tal situación aumenta la actividad de las hormonas tiroideas que, según se sabe, intensifican en forma extraordinaria el metabolismo. No obstante, en muchas lesiones son normales o bajas las

concentraciones de las hormonas mencionadas. Por tal motivo, aunque se necesitan para función normal de órganos en respuesta al traumatismo, no se requiere su mayor secreción [1]. Las células basófilas de la adenohipófisis sintetizan y liberan en respuesta a la estimulación por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo. La inhibición de la secreción de TRH resulta de la acción inhibitoria de T_4 o T_3 en hipófisis e hipotálamo. Los estrógenos también aumentan la liberación de tirotrópina, mientras que los corticosteroides, somatostatina, GH y ayuno la inhiben [1].

La síntesis y liberación de hormonas tiroideas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), dependen de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Su liberación se inhibe como resultado de la acción de las dos hormonas tiroideas en el hipotálamo, hipófisis y tiroides. Con la estimulación de la TSH, el tiroides libera fundamentalmente T_4 , sustancia que a su vez se transforma en T_3 en los tejidos periféricos. Como resultado, gran parte de T_4 circulante proviene del tiroides y la mayor cantidad de T_3 circulante proviene de la conversión periférica. Las dos hormonas se unen a proteínas plasmáticas, de modo que en la circulación se observan las formas libre y ligada. Después de lesiones, quemaduras o cirugía mayor, se altera la conversión periférica de T_4 en T_3 y disminuyen las concentraciones circulantes de esta última. Esto se debe en parte al bloqueo de la conversión de T_4 en T_3 mediado por el cortisol y a la mayor conversión de T_4 en T_3 inversa, molécula biológicamente inactiva. El incremento de ésta última también es uno de los signos característicos de las lesiones. Las concentraciones plasmáticas totales de T_4 a menudo se reducen en traumatizados, si bien queda en límites normales la T_4 libre. De hecho, la concentración sérica subnormal de esta última al parecer es signo clínico de pronóstico reservado que puede llevar a la muerte a sujetos traumatizados, quemados y con cuadros clínicos graves [1].

El aumento de la conversión de T_4 en T_3 inversa también se ha observado en enfermedades sistémicas importantes, como la enfermedad cerebrovascular, enfermedades hepáticas, desnutrición, ayuno, infarto agudo al miocardio, en el postoperatorio, en el tratamiento con corticosteroides y en los estados con elevadas concentraciones de catecolaminas, como después de las quemaduras. Algunos autores han encontrado que los niveles de la enzima convertidora de angiotensina, que son paralelos a los niveles de hormona tiroidea, disminuyen junto con la T_3 después de las cirugías [2]. Desde el punto de vista fisiológico, T_3 es mucho más potente que T_4 . Además, las pruebas disponibles indican que la inhibición de la secreción de tirotrópina por la adenohipófisis dependen ante todo de T_3 . A pesar de todo lo anterior, la secreción de TSH no aumenta después de las lesiones o cirugía, aunque a menudo disminuyen las concentraciones plasmáticas de T_3 libre y total. Esto parece ser consecuencia de la conversión rápida de T_4 en T_3 en las células hipofisarias, de modo que las dos hormonas son inhibitorias equipotentes de la secreción de TSH. Al parecer, las concentraciones circulantes normales de T_4 libre bastan para inhibir la secreción de tirotrópina en lesionados. Sin embargo, en quemados se ha observado una disminución de la concentración sérica de tirotrópina, paradójicamente ante concentraciones séricas bajas de las formas libres de T_4 y T_3 [1].

La síntesis de TRH no se limita al hipotálamo y dicho producto no tiene especificidad para liberar TSH. Datos recientes indican que la TRH podría ser importante en la respuesta al choque, como se ha demostrado por la mejoría de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, y sobrevida en animales los que se administró durante el choque hemorrágico. Según se cree, tal mejoría la media la estimulación por TRH de las vías centrales que modulan la función simpátosuprarrenal, aunque se desconocen los mecanismos de estos fenómenos [1].

En las enfermedades agudas se producen alteraciones profundas en la homeostasis de estas hormonas. Generalmente se produce el Síndrome de la enfermedad Eutiroidea, el cual se caracteriza por una disminución en las concentraciones séricas de T_3 , T_4 disminuida o normal, T_4 libre normal y T_3 inversa aumentada, con concentraciones de TSH normales [2]. En los pacientes graves por problemas no quirúrgicos también se presenta este síndrome que puede ser consecuencia de la incapacidad de la hipófisis para secretar TSH, del hipotálamo para producir TRH, o una alteración de la conjugación periférica de estas hormonas con sus moléculas portadoras. Se desconoce la causa precisa de tal situación [1].

Las hormonas tiroideas ejercen innumerables efectos en el metabolismo, crecimiento y diferenciación celulares, como incremento del consumo de oxígeno, producción de calor y actividad del SNS. Además, su liberación excesiva posee efectos metabólicos muy intensos, por ejemplo, incrementos de la oxidación de glucosa, gluconeogénesis, glucogenólisis, proteólisis, lipólisis y cetogénesis. A pesar de las acciones mencionadas, las hormonas tiroideas

al parecer no son importantes en la regulación circadiana de sustratos plasmáticos como la glucosa [1].

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento es un polipéptido secretado por la hipófisis anterior. Esta hormona es importante en la regulación del crecimiento durante la etapa prenatal, neonatal y en la infancia. Muchas de sus acciones son indirectas, mediadas por somatomedinas o factores insulinoideos (IGF). La somatomedina C o IGF-I y la somatomedina A o IGF-II son dos de estos factores; los precursores de estas sustancias son formados en el hígado [2].

Los mecanismos hipotalámicos que regulan la síntesis y liberación de hormona del crecimiento (GH) por las de la adenohipófisis son tanto de estimulación como de inhibición. El factor liberador de somatotropina, sustancia que producida en el hipotálamo regula su síntesis, mientras que la inhibición de su producción está mediada fundamentalmente por la somatostatina, también producida en el hipotálamo. A pesar de que el hipotálamo tiene efectos estimulador e inhibidor de la producción de GH, su influencia primaria es de tipo estimulador. Otros agentes hormonales que pueden estimular la liberación de GH son tiroxina, ADH, ACTH, α -MSH, testosterona, estrógenos y estimulación α -adrenérgica. Por contraste, su inhibición depende sólo de cortisol, la GH y la estimulación β -adrenérgica [1]. Además se ha demostrado que la administración de somatostatina, hormona presente en el hipotálamo y en las células D pancreáticas, inhibe la secreción de GH. La secreción de hormona del crecimiento también puede estimularse por factores no hormonales, como la disminución del volumen circulante eficaz, hipoglucemia por ayuno, concentraciones séricas bajas de ácidos grasos y alta de aminoácidos, ejercicio y stress; disminuye por hiperglucemia e incremento de las concentraciones séricas de ácidos grasos [1].

La capacidad de la hipovolemia circulante eficaz para estimular la producción de GH hace que aumente la secreción de ésta con casi cualquier lesión. Las concentraciones plasmáticas de GH permanecen elevadas 24 horas después de tales lesiones y ulteriormente se normalizan [1]. La GH tiene acciones agudas para estimular la lipólisis y la cetogénesis 2 a 3 horas después de sus liberación, efectos que pueden ser importantes en la adaptación al stress y el ayuno. Esto se acompaña de una disminución a la sensibilidad a la insulina en el hígado y músculos estriados [1,7].

Por otro lado esta hormona favorece la acumulación de nitrógeno por síntesis de proteínas en músculo estriado y en hígado. Además, estimula el crecimiento lineal. Por todo lo expuesto, las acciones de la GH en el metabolismo proteínico son anabólicas, en tanto que en el de carbohidratos y lípidos son catabólicas [1].

Después de la exposición inicial a esta hormona (2-3 horas) se pueden producir efectos insulinoideos (tal vez debido a la liberación de insulina), pero después de algún tiempo (más de 3 horas) de exposición se presentan efectos contrarreguladores y anabólicos. La GH causa intolerancia a la glucosa; el mecanismo incluye resistencia a la insulina al parecer originada por un defecto en los receptores de insulina en los tejidos hepáticos y extrahepáticos. Otra causa de hiperglucemia pueden ser alteraciones en la retención de glucosa por los órganos abdominales (por ejemplo: disminución en la captación hepática y/o incremento en la absorción intestinal). El incremento en la lipólisis originado por la liberación de GH se demuestra por un incremento en las concentraciones de glicerol y en la grasa no esterificada. Se observa además incorporación de aminoácidos a proteínas [2].

Estos efectos combinados pueden ser muy dañino en los pacientes insulino-dependientes, en quienes la secreción de GH puede precipitar y mantener la cetoacidosis y ser un factor iniciante del fenómeno de Dawn. Por otro lado, la secreción de GH juega un papel importante en la defensa contra la hipoglucemia, especialmente durante el ayuno prolongado o en aquellos pacientes que tienen problemas en la secreción de otras hormonas contrarreguladoras. También es cierto que la GH es una hormona anabólica potente que en términos generales promueve la retención de nitrógenos, sin embargo estas acciones son mediadas directa o indirectamente por hiperinsulinemia y aumento en la actividad de las IGF [1,2,7]. Las somatomedinas, que actúan como segundos mensajeros [1].

Actualmente se encuentra en estudio el uso de la GH como agente terapéutico [2].

Después de las lesiones las concentraciones de GH en la sangre se elevan. Este incremento es directamente proporcional al grado de trauma. Algunos autores han encontrado que después del daño musculoesquelético las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento se elevan inmediatamente después de la lesión, pero retornan rápidamente a los

valores normales. Además, la actividad de la somatomedina plasmática se encuentra disminuida durante 2-3 días posteriores a la lesión, indicando una disociación entre GH y somatomedinas. La actividad de la somatomedina se encuentra estrechamente relacionada con la concentración de insulina. Esto se explica por la evidencia de que la actividad de la somatomedina puede ser un reflejo del estado nutricional y que la insulina juega un papel importante en la regulación de estas hormonas (de ahí el nombre de factor de crecimiento insulinoide) [2].

Hormonas Sexuales

La hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se liberan en respuesta a la hormona liberadora de hormona luteinizante. Los estrógenos, progestinas, prolactina, andrógenos y factor de liberación de corticotropina inhiben su liberación. La secreción también se suprime después de operaciones y stress emocional, aunque no durante los mismos. En quemados, al parecer aumenta de manera inicial durante el primer día después de la lesión; esto seguido de disminución prolongada durante dos semanas. La supresión de la liberación de gonadotropinas después de lesiones se podría deber en parte al aumento del factor de liberación de corticotropina que propicia la lesión [1].

Se ha comprobado que a pesar del incremento en las concentraciones plasmáticas de cortisol en pacientes con quemaduras, la producción por las glándulas suprarrenales de andrógenos se encuentra disminuida. La disminución en los niveles de testosterona y estradiol se han observado también después de la cirugía, del infarto al miocardio y en pacientes en estado crítico [2].

Los cambios de la secreción de gonadotropinas supuestamente explican las disfunciones menstruales y disminución de la libido, que son frecuentes con las lesiones, pero todavía no se esclarece la importancia fisiológica de los cambios de tal secreción en lesionados [1,2]; sin embargo, la administración de testosterona o estrógenos conjugados poco antes del choque ha mejorado los índices de sobrevivencia [1].

Prolactina

En adultos se han medido concentraciones altas de prolactina después de lesiones térmicas, traumatismos torácicos y operaciones. Contrariamente dichas concentraciones disminuyen en niños y adolescentes con lesiones térmicas. Esta diferencia podría ser reflejo de los cambios de la función reproductiva al paso de los años. Algunos estudios han demostrado que la hiperprolactinemia se relaciona con la gravedad de la lesión [1].

La síntesis y liberación de prolactina por la adenohipófisis se presentan como respuesta a diversos factores estresantes físicos y emocionales. El control de su liberación está bajo la influencia estimuladora e inhibitoria del hipotálamo, pero con predominio del segundo mecanismo. La respuesta inhibitoria está mediada por un mecanismo dopaminérgico, que podría ser la dopamina misma [1]. Se piensa que dicha secreción es mediada también, al menos en forma parcial, por el péptido intestinal vasoactivo y otros mediadores [2].

La prolactina actúa en las mamas para inducir su desarrollo y la lactancia. Sin embargo, se han identificado receptores de prolactina en riñones e hígado. La presencia de éstos podría explicar la estimulación de la retención hidrosalina renal en diversas especies de mamíferos, pero no en el hombre, así como la mayor retención de hidrógeno, movilización de lípidos e intolerancia a los carbohidratos observada en el hombre y otros mamíferos. La importancia fisiológica de la prolactina en nuestra especie continúa siendo incierta, no obstante las funciones citadas [1,2].

Opiáceos endógenos

Los opiáceos endógenos se derivan de tres precursores: preproopiomelanocortina, preproencefalina A y preprodinorfina. La proopiomelanocortina, presente sobre todo en la adenohipófisis, posee las secuencias para la corticotropina y la hormona estimulante de los γ -melanocitos; además de las secuencias de aminoácidos para los opiáceos lipotropina, β -endorfina y γ -endorfina [1]. Por consiguiente, la hipófisis libera simultáneamente corticotropina y β -endorfina como respuesta a diversos factores estresantes [1,2]. De la proencefalina A se derivan los péptidos metionina y leucina; esta preproencefalina se localiza en médula

suprarrenal, cerebro, tubo digestivo y ganglios simpáticos. La preproendorfina está presente en cerebro, médula espinal y tubo digestivo, y su segmentación origina la síntesis de neo- β -endorfina y dinorfina. Así, los opiáceos endógenos son compuestos diversos que se sintetizan en numerosos sitios corporales [1].

Además de su actividad analgésica, los opiáceos endógenos tienen efectos cardiovasculares, metabólicos y de modulación neuroendocrina. Sus acciones cardiovasculares abarcan el efecto hipotensivo de β -endorfinas y morfina y el hipertensivo de encefalinas. Siendo más potente la acción de la β -endorfina que la morfina [1].

Las propiedades neuroendocrinas de los opiáceos incluyen aumento de la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal por la β -endorfina, potenciación de la acción de corticotropina en la corteza suprarrenal e inhibición de la liberación hipofisiaria de la propia corticotropina [1].

Los efectos metabólicos de los opiáceos se han descrito principalmente con relación al metabolismo de los carbohidratos. La hiperglucemia después de la administración de morfina está bien corroborada, además de que se han señalado datos similares con la administración central de β -endorfina. Por añadidura, esta última, que no parece tener efecto directo en la captación de glucosa por los músculos estriados o su producción hepática, estimula in vitro la liberación pancreática de glucagón e insulina. Por último, la β -endorfina parece tener funciones de importancia en la regulación central de la glucosa, como lo indica el aumento considerable de concentraciones plasmáticas de la misma durante la hipoglucemia provocada por insulina [1].

Los opiáceos endógenos podrían tener funciones significativas en la respuesta a las lesiones, por sus efectos analgésicos, cardiovasculares, metabólicos y de modulación neuroendocrina. Queda por aclarar plenamente su función precisa en tal respuesta [1].

El creciente interés sobre los opiáceos endógenos se deriva del descubrimiento de que la naloxona mejora la respuesta hemodinámica y sobrevive en choque hemorrágico, séptico y raquídeo [1].

Hormona antidiurética

La ADH se sintetiza en el hipotálamo y después es transportada a la neurohipófisis, donde se almacena hasta que lleguen a dicha estructura impulsos nerviosos que estimulen su liberación. El aumento de la osmolalidad plasmática es el estímulo principal para su secreción. Los osmorreceptores cerebrales del hipotálamo son sensibles al sodio y sus aniones, pero no a la glucosa y otros solutos, y detectan los cambios de la osmolalidad plasmática. Hay datos de la existencia de osmorreceptores extracerebrales en las circulaciones hepática o porta. Si bien la glucosa o urea tienen efecto mínimo en los mecanismos osmóticos de la liberación de esta hormona, la hiperglucemia sí aumenta tal secreción por un mecanismo no osmótico [1].

Los cambios del volumen circulante efectivo también son estímulos importantes para la liberación de ADH. Por ejemplo, una disminución del 10% en tal volumen aumenta al doble o triple la concentración plasmática de la hormona. Diversos estímulos y hormonas también pueden modificar su secreción, sea en forma directa por acción en la neurohipófisis (dolor, excitación emocional o angiotensina II) o indirecta por cambios periféricos en la volemia, osmolalidad plasmática y glucemia (ejercicio, catecolaminas, opiáceos, insulina, cortisol e histamina) [1,3].

La mayor parte de estos estímulos ocurren en cierto grado en presencia de lesiones y stress. Por lo tanto, no sorprende que la secreción de ADH aumente con cirugía mayor, traumatismos, hemorragia, sepsis y quemaduras [1].

Algunos autores también plantean que hay cuatro reflejos aferentes que regulan la secreción de ADH. Tres de estos reflejos, los que se derivan de osmorreceptores, barorreceptores y receptores de estiramiento de la aurícula izquierda, forman parte del circuito de retroacción negativa. Pero el cuarto reflejo está mediado por los estímulos dolorosos y no depende de retroacción. Es por ello que la secreción de ADH en presencia de dolor puede ocurrir cuando hay hiposmolalidad o hipervolemia, factores que normalmente inhiben tal secreción, y esto podría explicar su aumento persistente durante los 5-7 días después de operaciones y lesiones térmicas, no obstante, la normovolemia y osmolalidad plasmática normal. Es evidente que la secreción de ADH con lesiones o factores estresantes no se puede considerar excesiva hasta eliminar todos los estímulos posibles, en especial el dolor. Datos recientes indican que la secreción excesiva de ADH podría ocurrir de manera tardía en las lesiones térmicas [1].

Las acciones de la ADH se pueden clasificar de manera amplia en osmorreguladoras, vasoactivas y metabólicas. La osmorregulación ocurre por reabsorción de agua en los túbulos distales y colectores de los riñones, función mediada por el AMPc. Las propiedades vasoactivas de la hormona antidiurética consisten en mediar el aumento de la vasoconstricción periférica, especialmente en el lecho visceral; esta acción tiene importancia en la regulación de la presión sanguínea en hemorrágicos y se ha mencionado en la fisiología de la hipertensión y del infarto mesentérico. Las acciones metabólicas de la hormona abarcan la estimulación de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas. Además, dicha hormona suele alterar el metabolismo de los ácidos grasos, disminuyendo las concentraciones séricas de cuerpos cetónicos y ácidos grasos no esterificados en lesionados [1].

Aldosterona

Las concentraciones plasmáticas de esta hormona varían con el ritmo circadiano; presentándose valores máximos a mediados de la mañana y mínimos durante la noche. Este ritmo se pierde con las lesiones y hay concentraciones altas de aldosterona durante las 24 horas del día. Los valores plasmáticos también se incrementan con la anestesia, aunque no en la medida observada en las lesiones de cirugía mayor. Las concentraciones más altas de aldosterona se han advertido en los períodos agónicos de lesionados [1].

Las células de las glándulas suprarrenales sintetizan y secretan aldosterona como respuesta a tres tipos de estímulos: la angiotensina II, la ACTH y la hipercaliemia. También hay datos que sugieren un factor hipofisiario estimulador de la aldosterona en humanos, se trata de una glucoproteína presente en la orina de humanos normales, pero no en la de sometidos a hipofisectomía. Este factor origina hipertensión e hiperaldosteronismo cuando se administra a roedores [1].

Los dos mecanismos más importantes para la secreción de aldosterona después de lesiones al parecer están mediados por la corticotropina y angiotensina [1].

Además de los tres o cuatro mecanismos que estimulan la síntesis y secreción de aldosterona, hay datos que apuntan a un mecanismo inhibitorio mediado por la dopamina. Se ha señalado que la metoclopramida, antagonista de la dopamina, aumenta la secreción de aldosterona; mientras que la bromocriptina, agonista dopaminérgico reduce la secreción de aldosterona estimulada por corticotropina y angiotensina II pero no modifica su secreción basal. Este mecanismo podría ser de importancia en la mediación de cambios de la secreción de aldosterona como respuesta a las alteraciones de la natremia o del volumen circulante efectivo [1].

Las acciones principales de la aldosterona guardan relación con el metabolismo hidroelectrolítico. En la parte inicial de los túbulos contorneados distales, esta hormona aumenta la reabsorción de sodio y cloro, mientras que en la parte final de dichos túbulos y la primera porción de los túbulos colectores estimula la reabsorción de sodio y secreción de potasio. Este último proceso no ocurre en la forma de un intercambio obligado de iones de sodio por igual cantidad de iones de potasio e hidrogeniones, como se pensaba. En vez de ello, los datos experimentales hacen suponer que la secreción de iones potasio e hidrogeniones resulta de la mayor electronegatividad del líquido presente en los túbulos conforme la aldosterona estimula la reabsorción de sodio. A su vez, dicho aumento de la electronegatividad arrastra los iones de potasio e hidrogeniones a través de la membrana de los túbulos hacia el líquido presente en éstos, para restablecer la electroneutralidad [1].

Catecolaminas

La elaboración de catecolaminas -adrenalina y noradrenalina- puede constituir la mas fundamental de las respuestas hormonales al stress [3].

El sistema nervioso simpático es estimulado por diversas señales, incluyendo dolor, angustia, anestesia, deshidratación, pérdida sanguínea, operaciones quirúrgicas, infección, hipoglucemia, e hipertensión intracraneal. Los estímulos mencionados, llegan al hipotálamo y en él se integran, y son distribuidos a diversas vías nerviosas para modificar el control simpático [1,2,3]. Entre estos estímulos, los valores plasmáticos de catecolaminas en lesionados guardan correlación más estrecha con la volemia perdida. También es importante señalar que parte de la respuesta a las lesiones parece estar mediada por mecanismos psicológicos, ya que las concentraciones plasmáticas de catecolaminas son mayores en

pacientes con lesiones leves por accidentes de tránsito, en comparación con quienes padecen lesiones igualmente leves por otras causas [1].

La secreción de catecolaminas aumenta inmediatamente en los lesionados y alcanza concentraciones máximas en 24-48 horas, tiempo a partir del cual disminuye a los valores basales. Este incremento, al parecer se relaciona con la gravedad de la lesión [2].

En general, se cree que los cambios en la noradrenalina reflejan modificaciones de la actividad del SNS, mientras que los de la adrenalina corresponden a la actividad de la médula suprarrenal. En este sentido la adrenalina funciona como hormona, mientras que la noradrenalina actúa primordialmente como neurotransmisor [1,2].

Los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina no necesariamente se incrementan al mismo tiempo. En un estudio de lesiones en accidentes, las concentraciones plasmáticas de adrenalina estuvieron incrementadas solamente por un corto período de tiempo (aproximadamente 48 horas) mientras que los niveles de la noradrenalina permanecieron elevados por períodos de hasta 8-10 días. El tipo de anestesia tiene una influencia importante en el nivel de incremento de secreción de catecolaminas durante la cirugía [2].

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que tanto el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenales como la vía sistema nervioso simpático-suprarrenales están implicados en la respuesta humana al stress por medio de la liberación de catecolaminas. Características comunes de estos sistemas son que sus respuestas no son específicas y que son diferentes tanto sus umbrales de activación como la evolución de sus respuestas. Por otro lado, estos sistemas son afectados por mediadores metabólicos y por la administración de ACTH. Algunos autores han postulado que dicha hormona estimula simultáneamente a ambos sistemas; sin embargo, experimentalmente se ha visto que la administración de dexametasona durante el stress origina disminución de los niveles de ACTH y cortisol, pero no produce cambios significativos en las concentraciones de adrenalina y noradrenalina, lo cual no apoya la teoría antes mencionada [8].

Todavía es poco lo que se conoce sobre los mecanismos precisos que regulan la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. En este sentido, cabe resaltar que la activación de SNS no ocurre conforme a la ley de todo o nada, ni equivale a la activación de la médula suprarrenal. Por ejemplo, la secreción medular de catecolaminas mediada por el SNS puede ocurrir sin aumento de la actividad cardíaca o renal de origen simpático. A la inversa, las hemorragias leves y no causantes de hipotensión activan el SNS pero no incrementan la secreción medular de catecolaminas. Esto último ocurre sólo cuando surge la hipotensión de algún grado [1].

Los niveles plasmáticos de catecolaminas están determinados por la relación entre el índice de liberación y el índice de aclaramiento. Estudios realizados sobre la cinética de la noradrenalina después de colecistectomías demostraron que la noradrenalina plasmática aumenta considerablemente durante el postoperatorio debido a un incremento de la liberación de la sustancia, al mismo tiempo que el índice de aclaramiento no se modificó de los valores encontrados en el preoperatorio [2].

En forma general, las acciones de la adrenalina y noradrenalina como hormonas se pueden clasificar de manera amplia en metabólicas, hemodinámicas o moduladoras. Las acciones metabólicas de la adrenalina abarcan estimulación de glucogenólisis, gluconeogénesis (ambas α), lipólisis y cetogénesis (ambas β_1) en el hígado; estimulación de la lipólisis (β_1) en el tejido adiposo y de la glucogenólisis (α_1) e inhibición de la captación de glucosa estimulada por insulina (β_2 y α_1) en músculos estriados [1,2]. Gracias a estas acciones, la adrenalina ejerce una función importante en la hiperglucemia inducida por stress, al aumentar la producción hepática de glucosa y disminuir su captación en tejidos periféricos. La glucemia y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas guardan una correlación estrecha en lesionados [1].

Las modulaciones hormonales que producen las catecolaminas incluyen aumento de la liberación de renina y hormona paratiroidea (mediado por receptores β), inhibición de la secreción de insulina (mediada por receptores α) y estimulación de la secreción de glucagon, (mediada por receptores β). Estas modulaciones dependen en gran parte de la densidad de receptores adrenérgicos de las células secretoras en las que actúan. Por ejemplo, las células α y β de los islotes de Langerhans, que secretan glucagon e insulina, en ese orden, contienen receptores α -adrenérgicos, si bien las células β poseen mayor proporción de receptores α -adrenérgicos que las células α . Esto hace que la estimulación del páncreas por catecolaminas y por el SNS origine aumento de la secreción de glucagon y disminución de la de insulina [1].

Los efectos hemodinámicos de las catecolaminas incluyen constricción venosa y arterial (α_1); vasodilatación arterial (β_2), y aumento de la contractilidad y conductibilidad miocárdicas (β_1). El efecto hemodinámico específico de las catecolaminas exógenas depende de la dosis. Por ejemplo, las dosis bajas de adrenalina actúan principalmente en los receptores β_1 y β_2 , mientras que las altas lo hacen ante todo en los receptores α_1 . Fisiológicamente, la noradrenalina es la catecolamina más importante en las acciones β_2 y α_2 , mientras los efectos β_1 corresponden a la adrenalina. Los efectos hemodinámicos de la dopamina están mediados por los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos. En concentraciones plasmáticas bajas (menores de $10\mu\text{gr/lit}$), la dopamina actúa de manera principal en los receptores dopaminérgicos, mientras que en concentraciones altas lo hace en los β y, si son suficientes, en los α . El efecto de vasodilatación renal de la dopamina en bajas concentraciones hace que se emplee con frecuencia en dosis bajas después de lesiones, para mejorar la diuresis [1]. Se ha observado que a pesar de los elevados valores de noradrenalina encontrados en el postoperatorio no se producen incrementos en la presión arterial, lo cual al parecer refleja una disminución a la acción de esta hormona [2].

Renina-angiotensina

La actividad plasmática de la renina se apega a un ritmo circadiano, en que alcanza su máximo al mediar la mañana y su mínimo avanzada la tarde y por la noche. En lesionados, se pierde este ritmo y aumenta la actividad de la renina durante las 24 horas del día. La actividad máxima de la renina se ha advertido en el período agónico de lesionados. Se puede suprimir en el postoperatorio inmediato mediante cargas hidrosalinas [1].

La renina existe en forma inactiva, conocida como prorenina, en las células mioepiteliales de las arteriolas renales aferentes. El desdoblamiento proteolítico del cimógeno y la liberación de renina dependen de tres tipos de receptores renales (mácula densa, receptores neurógenos yuxtglomerulares y células yuxtglomerulares) y la influencia de diversos iones y hormonas (ACTH, ADH, prostaglandinas, glucagon, K, Mg y Ca). Los receptores de la mácula densa detectan las concentraciones de cloruros en el líquido tubular a su paso por las nefronas distales, de modo que la disminución de tal concentración en el líquido tubular aumenta la liberación de renina. Los receptores neurógenos del aparato yuxtglomerular responden a la estimulación β adrenérgica con aumento de la liberación de renina, mientras que las células yuxtglomerulares, que funcionan como receptores de estiramiento reaccionan a la disminución de la presión sanguínea con aumento de la secreción de renina [1].

En la circulación, la renina convierte su sustrato, que se produce en el hígado, en angiotensina I, que actúa principalmente como precursor de la angiotensina II, en un proceso mediado por la carboxipeptidasa, o convertasa de angiotensina, en la circulación pulmonar. Además, la angiotensina I potencia la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal y redistribuye el flujo sanguíneo renal a la corteza, con disminución del correspondiente a la médula renal [1].

Las acciones de la angiotensina II se pueden clasificar de manera genérica según sus efectos en el estado hemodinámico, el equilibrio hidroelectrolítico, la regulación hormonal y el metabolismo; es un vasoconstrictor potente con acciones hemodinámicas adicionales, como aumento de la frecuencia y contractilidad cardíacas y de la permeabilidad vascular; además, afecta la homeostasis hidroelectrolítica por estimulación potente de la síntesis y secreción de aldosterona, aumento de la secreción de ADH y participación en la regulación de la sed. Los efectos modulares neuroendocrinos de la angiotensina I, además de los señalados en la secreción de aldosterona y ADH, abarcan potenciar la liberación medular suprarrenal de adrenalina y aumento del factor de liberación de corticotropina, así como la neurotransmisión del SNS. Por último, sus acciones metabólicas incluyen estimulación de la gluconeogénesis hepáticas [1].

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina II aumentan de inmediato en lesionados. En el curso de hemorragias lentas, sus valores se incrementan antes de la modificación de la presión sanguínea o concentraciones de catecolaminas. La producción de angiotensina II es mayor durante la hemorragia en animales con desnervación de los barorreceptores, supuestamente por activación de los receptores renales; se creía que su presencia durante el choque es indispensable para la supervivencia, ya que los animales con nefrectomía soportan la hipovolemia en mucho menor grado que los no sometidos a tal operación. Estudios recientes de los inhibidores del sistema renina-angiotensina hacen suponer que la inhibición de éste podría mejorar la supervivencia durante hemorragias graves. En parte, las ventajas derivadas de tal

inhibición podrían guardar relación con el flujo sanguíneo renal y gasto cardiaco por caída de la resistencia vascular [1].

Insulina

El glucagon y la insulina son secretados por el páncreas. Estas sustancias pasan por el sistema porta a la sangre por lo cual el hígado se encuentra expuesto a grandes concentraciones de ellas [2]. La síntesis y secreción de insulina por las células β del páncreas depende de la concentración de los sustratos circulantes (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres), actividad del SNA y efectos directos e indirectos de varias hormonas. Los aumentos séricos de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos estimulan la secreción de insulina. En condiciones fisiológicas normales, la glucemia es el estímulo más importante para tal secreción. Sin embargo, con las lesiones y el stress, el efecto de la glucosa se ve contrarrestado por mecanismos neurológicos y humorales [1].

El efecto del SNA en las células blanco depende en gran parte de la densidad de receptores adrenérgicos. Las células β pancreáticas tienen una densidad de receptores α -adrenérgicos, que inhiben la secreción de insulina, mayor que la de receptores β que la estimulan. Es por esto que la estimulación de la inervación simpática del páncreas o el aumento de las concentraciones circulantes de adrenalina o noradrenalina inhiben la secreción de insulina. Los moduladores hormonales de esta secreción incluyen somatostatina, glucagon, hormona del crecimiento y β -endorfina, que actúan por efecto directo sobre las células β además de cortisol, estrógenos y progesterona, que lo hacen de manera indirecta al obstaculizar las acciones periféricas de la insulina [1].

En diversos estudios en humanos lesionados, se ha advertido que la liberación de insulina corresponde a un ciclo bifásico. El primer período, que dura unas cuantas horas, se caracteriza por supresión de secreción de insulina, mediada por las concentraciones altas de catecolaminas que resultan del stress. Esto va seguido de un período de secreción normal o alta insulina que es llamado "fase de resistencia insulínica" [1,2].

Se ha encontrado que los niveles de insulina disminuyen durante la cirugía debido a una disminución de la secreción originada por un aumento de los niveles de catecolaminas y/o un aumento de las pérdidas urinarias. Esta supresión de la secreción puede ser evitada con bloqueadores α -adrenérgicos. Se piensa que la baja concentración de insulina con aumento de las concentraciones de hormonas contrarreguladoras estimula la gluconeogénesis. En pacientes sépticos este mecanismo puede fallar originando hipoglucemia, lo cual se relaciona con poca supervivencia. En el postoperatorio se presenta un aumento de la concentración de insulina lo cual puede ser debido a la estimulación por las concentraciones plasmáticas de glucosa y a la estimulación β -adrenérgica por adrenalina. Sin embargo, a pesar de encontrarse por arriba de los niveles basales, la concentración no es la adecuada para la cantidad de glucosa circulante [2].

La insulina es la hormona anabólica principal en el hombre, ya que estimula el almacenamiento de carbohidratos, proteínas y lípidos especialmente en el hígado, músculos estriados y tejido adiposo, y de manera secundaria en casi todos los demás tejidos. Entre las excepciones notables a esto último se incluyen los tejidos hemopoyéticos, del SNC y tejidos lesionados. Las acciones principales de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos consisten en facilitar la entrada de glucosa en las células, fomentar la glucogénesis y la glucólisis e inhibir la gluconeogénesis hepática. Su efecto primordial en el metabolismo de las proteínas radica en fomentar la síntesis de éstas, lo que se logra por aumento del transporte de aminoácidos al hígado y otros tejidos periféricos, así como la inhibición de la gluconeogénesis y oxidación de aminoácidos. Por último, sus acciones en el metabolismo de lípidos se centran en la estimulación de la síntesis de éstos e inhibición de su degradación [1,2].

Glucagón

La síntesis y secreción de glucagon por las células α del páncreas está regulada por concentraciones de sustratos circulantes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres), actividad del SNA y SNC y por acción de hormonas circulantes y locales. En condiciones normales, los estímulos principales son la glucemia, la concentración de aminoácidos en plasma y ejercicio [1,2]. Las hormonas involucradas en la liberación del glucagon son

endorfinas, adrenalina, GH y glucocorticoides; mientras que los factores que suprimen su liberación incluyen la ingestión o infusión de glucosa, la somatostatina y la insulina [2]. La potencia de la glucosa y los aminoácidos para modificar la secreción de glucagon e insulina depende de la vía de administración, de manera que los aumentos de tal secreción con la ingestión de una comida rica en proteínas son mayores que con la administración intravenosa de concentraciones similares de aminoácidos. En igual forma, la ingestión de glucosa incrementa la insulina y disminuye el glucagon en mayor grado que la administración intravenosa de una carga similar de glucosa. Este fenómeno podría estar mediado por la llegada de concentración mayor de sustratos al páncreas cuando éstos se ingieren, gracias a la potenciación por las hormonas gastrointestinales, de la secreción pancreática inducida por los sustratos mismos, o por los efectos de impulsos aferentes al páncreas, que se activan con la ingestión misma [1].

La activación de los receptores α estimula la secreción de glucagon, mientras la de receptores β o terminaciones eferentes del SNP la inhiben. Sin embargo, las células α tienen mayor densidad de receptores α -adrenérgicos que de receptores β . En consecuencia, el aumento de las concentraciones plasmáticas adrenalina y noradrenalina o la estimulación del páncreas por el SNS aumentan la secreción de glucagon en vez de disminuirla [1].

Se presenta un aumento de la concentración sérica de glucagon inmediatamente después de lesiones térmicas, pero en estudios en pacientes con lesiones no térmicas e hipovolemia no se encuentran tales aumentos hasta después de 12 horas de ocurrida la lesión. Se ha demostrado además la concentración de esta hormona disminuye durante las operaciones, regresando a los valores iniciales después de 12 horas, aumentado por arriba de éstos al cabo de un día y volviendo a regresar a ellos hacia los tres días. No obstante la aparente diferencia entre las concentraciones de glucagon con lesiones térmicas y no térmicas, por lo general aumentan hasta cierto punto en el período postraumático inmediato, con todos los tipos de lesiones [1]. Se considera que el índice glucagon/insulina es el mejor determinante del grado de gluconeogénesis, ya que estas dos hormonas tienen efectos contrarios sobre este proceso. Durante el ayuno y el stress este índice se incrementa (aumento del glucagon y disminución de la insulina) con lo cual se favorece la gluconeogénesis [2].

Las acciones fisiológicas del glucagon se limitan principalmente al hígado y abarcan la estimulación de la glucogénesis y gluconeogénesis. La acción del glucagon se prolonga en presencia de cortisol. No obstante, los efectos de glucagon son de corta vida y disminuyen después de 30-60 minutos, incluso si su concentración plasmática continúa alta [1]. Además de sus efectos en el metabolismo de los carbohidratos, el glucagon estimula la lipólisis en hígado y tejido adiposo, así como durante la cetogénesis hepática. En consecuencia, es muy importante durante el ayuno y en lesionados, por movilización de ácidos grasos y aumento de la cetogénesis [1].

Cuando se administra somatostatina a pacientes quemados se presentó una disminución del índice de producción de glucosa, así como del índice de aclaramiento de la misma. Si además de la somatostatina se administra insulina a estos pacientes el índice de aclaramiento de la glucosa retorna a los niveles basales, normalizando así la cinética de la glucosa. Con esto se comprueba que el glucagon es el principal mediador de la gluconeogénesis. El papel secundario de las catecolaminas en el metabolismo de la glucosa en pacientes quemados se demostró debido a que la administración de propanolol no disminuye los índices de producción de glucosa. Aparentemente el glucagon y las catecolaminas trabajan en forma sinérgica debido a que cuando se administra uno de ellos en sujetos normales solo se presenta una elevación transitoria de la gluconeogénesis, mientras que cuando se administran juntos se presenta un aumento prolongado de la misma [2].

Somatostatina

La somatostatina, hormona presente en las células D pancreáticas, hipotálamo, sistema límbico, tallo encefálico, médula espinal, glándulas salivales, células parafoliculares del tiroides, riñones y aparato digestivo. Aunque su nombre se deriva de que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento, hoy se reconoce que tiene igual efecto en la de TSH, renina, calcitonina, gastrina, secretina, colecistocinina, insulina y glucagon [1].

Esta hormona juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos en el período postraumático, ya que interviene en la regulación de la actividad hormonal del organismo [1,2].

Eicosanoides

Las concentraciones plasmáticas de eicosanoides aumentan durante el choque hemorrágico, séptico y endotóxico, así como después de lesiones térmicas y no térmicas. También se ha mencionado la presencia de estas sustancias en concentraciones elevadas en trastornos como el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) e insuficiencia renal [1].

Del ácido araquidónico se derivan los cuatro grupos principales de eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrienos [1].

El cortisol inhibe la fosfolipasa A y, por lo tanto, la síntesis de todos los eicosanoides. Por otro lado, el ácido acetilsalicílico y la indocina bloquean a la ciclooxigenasa y, con esto, la síntesis de prostaglandinas, pero pueden aumentar la síntesis de leucotrienos [1].

Los eicosanoides tienen especificidad histérica. Por ejemplo, el endotelio vascular convierte al ácido araquidónico principalmente en prostaciclina (PG_2), mientras las plaquetas lo transforman sobre todo en tromboxano (TxA_2). Los eicosanoides tienen vida media muy breve y duración de acción de 30-300 segundos una vez liberados. Se metaboliza a fragmentos inactivos especialmente en el sitio de liberación y de manera secundaria en los pulmones. No se almacenan en las células, por lo que la liberación de estas agentes requiere su síntesis [1].

Aunque son numerosos los estímulos para la síntesis y liberación de prostaglandinas, muchos todavía no se identifican, los más conocidos abarcan la hipoxia, isquemia, lesiones, pirógenos, endotoxinas, colágena, trombinas, estimulación nerviosa y hormonal (serotonina, acetilcolina, histamina, noradrenalina, ADH, angiotensina II y bradicinina). Estos estímulos son relativamente inespecíficos, ya que originan la liberación de varias prostaglandinas cuya estructura dependen del tejido estimulado, no del estímulo mismo [1].

Los eicosanoides tienen efectos amplios en la circulación general y pulmonar, en la neurotransmisión y efectos locales de las hormonas. Por cada acción de un eicosanoide hay otro que produce una acción antagonista. Por ejemplo, el tromboxano A_2 es vasoconstrictor potente que libera las plaquetas y estimula la agregación de éstas, mientras que la prostaciclina es vasodilatador potente que libera el endotelio vascular e inhibe tal agregación. En virtud de sus acciones antagonistas, el aumento de la liberación de TxA_2 o la disminución de la producción de PgI_2 estimulan la agregación plaquetaria y la vasoconstricción [1].

La PGE_2 y la $PGF_2\alpha$ aumentan la resistencia vascular y la permeabilidad de los capilares pulmonares, pero disminuyen la resistencia vascular general. Estos compuestos también se han citado en la aparición de la sepsis general, dado que la característica hemodinámica principal de ésta es el aumento de la resistencia vascular pulmonar y disminución simultánea de la general [1].

Las prostaglandinas son compuestos importantes en la respuesta inflamatoria, lo que se ha comprobado de manera repetida por la resolución de trastornos inflamatorios con la administración de agentes antiprostaglandinas. La respuesta inflamatoria se caracteriza por aumentos de la permeabilidad vascular, migración leucocitaria y vasodilatación, que originan las manifestaciones clásicas de dolor, rubor, hinchazón y calor. Los compuestos de la familia PgE pueden inducir todos estos cambios locales, así como los generales, incluidos fiebre y cefalea. Aunque las prostaglandinas de las familias D y G participan en esta respuesta, es probable que las sustancias de la familia F no lo hagan porque son vasoconstrictoras y mucho más débiles que las prostaglandinas E. Se piensa que el grupo de PgF tiene funciones en la inhibición de la respuesta inflamatoria [1].

Los leucotrienos, que también son mediadores importantes de la respuesta inflamatoria, se producen en diversos tipos celulares (parénquima pulmonar, macrófagos, células cebadas, leucocitos, músculo liso y tejidos conjuntivos) y podría tener importancia en la aparición de lesiones celulares e histéricas durante el choque e isquemia. Este grupo abarca la sustancia de liberación lenta de la anafilaxia. Los leucotrienos aumentan las fugas de los capilares con una potencia que equivale 1000 veces la de la histamina, además de producir adhesión de leucocitos, broncoconstricción y vasoconstricción. Sus concentraciones en plasma solo aumentan en forma moderada durante el choque; pero sus intensas actividades biológicas hacen pensar que tienen funciones importantes en la fisiopatología del choque [1].

Calicreinas-Cininas

En humanos existen dos cininas: la bradicinina y la calidina presentes ante todo en la circulación y en los tejidos, respectivamente [1].

El aumento de las concentraciones plasmáticas de calicreina y bradicinina, así como la disminución de los valores correspondientes de precalicreina, se han advertido durante los choques hemorrágicos, endotóxico y séptico, así como lesiones hísticas. Además, parece que estos cambios se correlacionan con los índices de sobrevida y gravedad de las lesiones [1].

Las cininas son vasodilatadores potentes que aumentan la permeabilidad capilar, provocan edema y dolor, y aumentan la resistencia bronquial y la depuración de glucosa. Así, parecen ser mediadores importantes de la respuesta inflamatoria. Se han mencionado en la regulación hidroelectrolítica por los riñones, al causar vasodilatación renal, caída del flujo sanguíneo en los riñones y aumento de la formación de renina, así como incremento en la retención hidrosalina, cuando se administra a dosis farmacológicas [1].

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina), que liberan las células cromafines intestinales y plaquetas, es un neurotransmisor formado a partir del triptófano y actúa principalmente en el músculo liso y terminaciones nerviosas. Tiene efectos vasoconstrictor y broncoconstrictor potentes, aumenta la agregación plaquetaria y tiene efectos inotrópico y cronotrópico en el miocardio. Su acción en el músculo liso es considerablemente mayor en las venas que en los esfínteres precapilares. Como resultado de esto, es principalmente venoconstrictora, más que constrictora arterial. Se libera con las lesiones hísticas y es mediadores importante de la respuesta inflamatoria [1].

Histamina

Se la ha relacionado a esta sustancia con la fisiopatología de lesiones y choque, habiéndose demostrado aumento de sus concentraciones con los choques séptico y hemorrágico, endotoxemia y lesiones térmicas y no térmicas. Los valores más altos de histamina al parecer surgen con la sepsis y endotoxemia [1].

La histamina se sintetiza a partir de histidina y se almacena principalmente en las células cebadas de los tejidos de la economía y los basófilos sanguíneos; también en la mucosa gástrica, neuronas, plaquetas y epidermis. Su liberación de estos tejidos se relaciona con caídas de la concentración intracelular de AMPc y aumento del calcio intracelular [1].

La acción de la histamina esta mediada por receptores celulares de superficie que se dividen en tipos H₁ y H₂. Los receptores H₁ median el aumento de la captación celular de L-histidina, además de ejercer acciones como broncoconstricción, mayor contractilidad del miocardio y contracción intestinal; mientras los H₂ inhiben la liberación de histamina y median cambios de la secreción gástrica, frecuencia cardiaca y función inmunitaria. Al parecer, ambos tipos de receptores tienen acciones mediadoras en la dilatación de vasos de pequeño calibre y el aumento de la permeabilidad muscular. La histamina exógena posee diversos efectos característicos del choque séptico, como hipotensión, acumulación periférica de sangre, mayor permeabilidad de capilares, disminución del retorno venoso e insuficiencia miocárdica [1].

Somatomedina y factores de crecimiento insulinoideos

Las somatomedinas son una familia de polipéptidos que estimulan la síntesis cartilaginosa de proteoglicano y la de DNA, promueven la replicación en diversos tipos de células, además de tener actividad insulinoide que incluye aumento de la captación de glucosa y la síntesis de proteínas en músculos estriados; mayor captación de glucosa, oxidación de ésta y lipogénesis en el tejido adiposo, y aumento de la síntesis proteínica y glucogénesis hepáticas. El plasma humano también contiene actividad insulinoide considerable que no reside en la insulina misma, sino en la llamada actividad insulinoide no suprimible (NSILA, por sus siglas en inglés). Esta se divide en dos polipéptidos química y biológicamente relacionados, NSILA I y NSILA II, que tienen efectos notables en el crecimiento celular además de su acción insulinoide. Hoy se conocen como factores de crecimiento insulinoide I y II (IGF-I e IGF-II) y, al parecer, la somatomedina C, somatomedina A e IGF-I son la misma molécula [1].

La concentración plasmática de IGF-I disminuye con las lesiones. Esto podría resultar del ayuno que suele acompañar a los traumatismos, dado que tal concentración también se reduce durante el ayuno voluntario. Sin embargo, los valores de IGF aumentan en las etapas tardías de la endotoxemia. Esto podría explicar el incremento paradójico de la utilización de glucosa en tejidos periféricos y la depresión de la gluconeogénesis hepática, que se han advertido en fases tardías de la endotoxemia de manera relacionada con la insulinemia [1].

Algunos estudios han demostrado que el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) está regulado por el estado nutricional del sujeto. La disponibilidad de energía y de proteínas son requeridas para el mantenimiento de los niveles de IGF-I [9].

Las cuantificaciones de IGF-I constituyen un indicativo sensible para el monitoreo de la respuesta al soporte nutricional durante las enfermedades agudas. La IGF-I también puede servir como indicador del estado nutricional. Se ha sugerido que los nutrientes influyen en la síntesis y acción de la IGF-I y en su unión a sus proteínas receptoras a diferentes niveles [9]. La desnutrición proteica no solo disminuye la producción de IGF-I, sino que también aumenta su aclaramiento plasmático y su degradación. Finalmente hay evidencia de que existe resistencia selectiva de algunos órganos para los efectos de crecimiento promovidos por la IGF-I en ratas con restricción de proteínas [9].

Citocinas

Las citocinas son moléculas secretadas primariamente por las células del sistema inmunitario y que actúan como mensajeros entre las células; además, se cree que también promueven actividades encaminadas a la eliminación de la infección y reparación de los tejidos [10,11]. Es posible que algunas de las citocinas contribuyan a algunos de los cambios fisiopatológicos vistos después de quemaduras y lesiones [4].

El stress resulta en alteraciones significativas de la liberación de varias citocinas las que pueden contribuir a la reacción de la fase aguda y a la respuesta hipermetabólica que acompaña a la lesión, a la hemorragia y a la infección [1,2,10,11]. Las principales citocinas relacionadas con la respuesta al trauma incluyen TNF- α , IL-1, IL-2 y IL-6 [10,11]. Además, también se encuentran elevación de los niveles séricos de factor de agregación plaquetaria y de la actividad del complemento después del trauma agudo y la hemorragia [11].

La interleucina-1 (antes conocida como pirógeno endógeno) es una sustancia liberada principalmente por monocitos y macrófagos y por células del sistema reticuloendotelial [1,2]. La activación de estos tipos celulares se suele derivar de fagocitosis de desechos celulares e históricos, contacto con complejos inmunitarios o interacción con sustancias químicas, como las endotoxinas. De tal suerte, casi todas las infecciones, reacciones inmunitarias e inflamaciones estimulan la síntesis y liberación de IL-1 por las células fagocitarias. Una vez liberada, circula hasta los diversos tejidos y tiene efectos intensos en el metabolismo del sistema reticuloendotelial, hígado, cerebro y músculos estriados [1].

La fiebre que acompaña a la fase aguda de la respuesta a las lesiones o infecciones, según se cree, depende del reajuste del centro termorregulador hipotalámico en forma mediada por IL-1 [1,2,3,4].

La IL-1 hace que el endotelio vascular se torne adhesivo para los monocitos, promueve la producción de fibroblastos y esta involucrada en la lisis muscular. La IL-1 también activa al factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y al factor 2 estimulante de las células B (BSF-2, también llamado IL-6) en las células endoteliales, células T helper, células de la médula ósea y fibroblastos. Estos factores a su vez activan a las células madres en la médula ósea, con la leucocitosis subsecuente. Se ha observado que en los pacientes que fallecieron por sepsis se presentó disminución de la IL-1, mientras que los pacientes que sobrevivieron a la misma los niveles de esta sustancia fueron normales. Esto puede explicarse por el hecho de que las concentraciones elevadas de catecolaminas puede suprimir la producción de IL-1 por los monocitos [2].

En el hígado, la IL-1 estimula a los hepatocitos para la síntesis y liberación de las proteínas reactivas de la fase aguda, por ejemplo: macroglobulinas, proteínas del complemento, inmunoglobulinas, fibrinógeno, haptoglobina y proteína C reactiva. Además la IL-1 promueve la acumulación de hierro y zinc y la liberación de cobre [1,2]. Es por esto que disminuyen las concentraciones plasmáticas de hierro y zinc, mientras aumenta la de cobre. Este último se libera ante todo con ceruloplasmina, proteína de importancia en la extracción de radicales de oxígeno de los tejidos lesionados, así como de la donación de grupos de cobre a las enzimas

dependientes de este elemento. Un ejemplo de esto último es la lisiloxidasa, enzima decisiva en la curación de heridas porque forma puentes entre las moléculas de colágena. Se cree que la disminución sérica de hierro es importante en la inhibición de la reproducción bacteriana y en la génesis de anemia en pacientes con infecciones crónicas [1].

El aumento citado de la síntesis de proteínas por el hígado requiere energía y aminoácidos en grandes cantidades. El aporte de estos insumos depende en parte del desdoblamiento de proteínas y liberación de aminoácidos de músculos estriados, procesos mediados por la IL-1 que preceden al aumento de la síntesis hepática de proteínas [1,2]. El hígado emplea los aminoácidos liberados como fuente de energía y en la síntesis de proteínas, dado que oxida una proporción aceptable de ellos. La emaciación muscular y el balance nitrogenado negativo que acompañan a las lesiones podría ser resultado directo de la acción de IL-1. Además, el incremento de la síntesis hepática de proteínas que produce esta sustancia no es global. La de albúmina disminuye durante la fase aguda, además de que hay datos de que se reduce la síntesis hepática de proteínas en forma global [1].

La IL-1 estimula también estimula la movilización de leucocitos e induce proliferación de células T relacionada con la IL-2 [2]. Además, está involucrada en una cascada de eventos reguladores, estimulando o suprimiendo la producción de otras citocinas como la IL-6 [4].

La sepsis y la falla orgánica múltiple son las complicaciones mayores de los traumatismos, originando un 78-80% de las muertes postraumáticas de origen no neurológico [12,13]. En ambos estados intervienen numerosos mediadores inflamatorios, entre los que el factor de necrosis tumoral juega un papel primordial [12].

La caquectina o factor de necrosis tumoral (TNF) es secretada por los macrófagos en respuesta a la exposición a endotoxinas y *Candida albicans*. La administración de TNF a animales origina muchas de las manifestaciones del choque séptico: hipotensión, acidosis metabólica, fiebre, hemoconcentración, hiperglucemia, hipercalemia, lesiones hemorrágicas del tubo digestivo y necrosis tubular aguda [1,2,12]. Además, el TNF induce la secreción de IL-1, siendo esta última sustancia la que podría mediar muchos de los cambios descritos [2]. El nombre de factor de necrosis tumoral se debe al hecho de que esta linfocina provoca necrosis hemorrágica tumoral [1,4]. Además, de que podría ser la causa principal de la emaciación que acompaña a enfermedades crónicas y cánceres [1].

La administración de endotoxinas a sujetos normales produce aumento del TNF, que alcanza su pico máximo a los 90-180 minutos. Asociado con este pico máximo se han encontrado aumento de la concentración plasmática de ACTH y adrenalina, temperatura corporal y frecuencia cardíaca. El tratamiento previo con ibuprofeno no produce alteraciones en el incremento de TNF, pero sí suprime el aumento de la temperatura corporal y de la ACTH.

También se ha visto que el TNF puede disminuir en forma dramática la síntesis y la actividad de enzimas lipogénicas en pacientes sépticos y lesionados. La linfocina llamada TNF- β es un producto derivado de las células T activadas y tiene actividad biológica similar al TNF [2].

El factor de necrosis también estimula el crecimiento de los fibroblastos, modula la granulopoyesis y afecta la resorción ósea, la hemostasis y el metabolismo de los lípidos.

Además, el TNF puede inducir a la IL-6 y a la IL-1. Su función más importante se piensa que puede ser el mediador primario de la respuesta del huésped a la infección [4].

Algunas observaciones que sugieren un papel potencial del TNF- α en la respuesta aguda al trauma incluyen: Primero, estudios recientes han demostrado el paso de bacterias a través del intestino después del choque hemorrágico. Este paso de bacterias y endotoxinas, los estímulos primarios para la producción de TNF- α , pueden activar a los macrófagos para producir esta citocina. Segundo, los niveles séricos del factor activador de plaquetas, un potente mediador inflamatorio de tipo fosfolípido y un inductor del TNF- α , se eleva durante el choque hemorrágico, por lo que se ha encontrado que el bloqueo de este activador es benéfico en los modelos animales. Tercero, el TNF- α también se encuentra implicado en la patogénesis de la lesión por isquemia-reperfusión, un factor que contribuye al desarrollo de la lesión tisular posterior a la hipotensión postraumática. Finalmente, la interleucina-2, sustancia derivada de linfocitos que estimula la producción de TNF- α , también se ha implicado en como mediador de la lesión postraumática microvascular en los pulmones [12].

En diferentes estudios se ha reportado que el TNF- α no se incrementa durante el choque hemorrágico y que el estímulo más potente para la liberación de esta citocina lo constituyen las endotoxinas con un pico máximo a los 90-120 minutos. Sin embargo, debe mencionarse que se ha sugerido que la unión del TNF- α con sus receptores puede interferir con la detección de las concentraciones séricas de TNF- α por ELISA. Además de que se ha reportado incremento en los receptores de TNF- α solubles en plasma, por lo que se puede especular que el aumento en

estos receptores puede ser el motivo por el cual no se detecten elevaciones en las concentraciones de TNF- α . Por otro lado, el receptor de TNF- α soluble puede estabilizar al TNF- α durante la sepsis por atenuación de la actividad propia de la citocina [12]. Desde que se demostró que órganos como el riñón, bazo y pulmones tienen una gran cantidad de macrófagos fijos se ha postulado que la lesión de estos órganos puede resultar en incremento en la liberación de TNF- α en la circulación. Además se ha implicado al TNF- α en la patogénesis de las lesiones por isquemia-reperfusión, que pueden presentarse después de la reanimación en los pacientes con hipotensión postraumática, en pacientes con lesiones severas e hipotensión y en aquellos que son sometidos a una intervención quirúrgica subsecuente [12].

Otra monocina, el factor estimulante de los hepatocitos (también llamado BSF-2 o IL-6) produce síntesis de fibrinógeno en los hepatocitos. También se produce por las células endoteliales en respuesta a la IL-1, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la estimulación por liposacáridos bacterianos [2]. La IL-6 se identificó originalmente como un factor de diferenciación de las células B que inducía la producción de anticuerpos. Sus efectos biológicos incluyen la activación de las células T, inducción de la síntesis hepática de las proteínas de la fase aguda, estimulación de la hematopoyesis e inhibición del crecimiento de células tumorales [4].

La IL-2 es otra citocina que puede jugar un papel importante en las respuestas metabólicas al stress [2]. Esta monocina, también llamada factor de crecimiento de las células T, es una glucoproteína de 133 aminoácidos producida por los linfocitos T activados (predominantemente por el subgrupo de células T helper CD4+ también llamado células Th-1). Se supone que el principal regulador de la síntesis de IL-2 es la IL-1 [2,14].

La IL-2 funciona como segundo mensajero estimulando la síntesis de DNA en los linfocitos y, posteriormente, su proliferación clonal [14]. De ahí que la IL-2 origina proliferación de las células T citotóxicas y helper antigénicamente específicas requeridas para la inmunidad mediada por células. Sin embargo, la producción de IL-2 disminuye en pacientes lesionados en una relación inversa entre la severidad de la lesión y el grado de producción de IL-2. Esta disminución parece ser debida a una producción excesiva de PGE₂ por monocitos inhibidores. A la PGE₂ se atribuyen disminución de la producción de linfocinas, inhibición de la citólisis mediada por linfocitos e inhibición de la mitosis linfocítica. Una restauración parcial de la síntesis de IL-2 se puede lograr bloqueando el ciclo de la ciclooxigenasa con indometacina. En pacientes quemados no solo hay disminución de la síntesis, sino que también hay alteración en los receptores específicos de la IL-2. La disminución en la síntesis de IL-2 puede persistir hasta por 60 días y se correlaciona con la severidad de la quemadura. Además, pacientes quemados y sépticos tienen menor cantidad de IL-2 que los no sépticos. Estas alteraciones en la IL-2 parecen ser uno de los mecanismos posteriores a la lesión por los cuales se presenta una depresión de la inmunidad mediada por células. La IL-2 se ha usado como terapia contra el cáncer. Las complicaciones de esta inmunoterapia (cuando se usa en grandes dosis) incluyen una respuesta similar a la que se presenta después de la sepsis y lesiones: aumento de peso debido a retención de líquido, edema pulmonar no cardiogénico, hiperpirexia, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. Aún no se esclarece si este efecto es farmacológico o fisiológico, es decir, si se debe a estimulación de otros mediadores o al efecto de la IL-2 por sí misma. En los pacientes a los que se administra IL-2 se les han detectado aumentos en los niveles de GH, ACTH, cortisol y γ -interferon en sangre [2].

Los mecanismos involucrados en la depresión de la síntesis de IL-2 en el período postraumático indican una alteración mayor entre la interacción de los monocitos y las células T, lo cual se asocia a una disminución temprana de las células T CD4+ y un aumento en la actividad supresoras de los monocitos activos [14].

Otro mediador importante en la respuesta metabólica al trauma es el γ -interferon (IFN), una glucoproteína liberada por los linfocitos T estimulados. Esta citocina estimula a los macrófagos para que liberen IL-1, TNF, G-CSF, M-CSF y BSF-2, incrementa los receptores de IL-2 en los monocitos y disminuye la liberación de PGE₂ y del activador de plasminógeno tipo uroquinasa. La IFN reduce la actividad supresora inmunológica al inhibir la liberación de PGE₂ e inhibiendo la replicación viral. Se han observado niveles elevados de esta citocina en pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria [2].

El factor activador de las plaquetas, un fosfolípido producido por los macrófagos activados, también puede activarse en respuesta a endotoxinas [2].

Se han implicado otras sustancias en la respuesta metabólica al stress. La bradicinina es una sustancia vasoactiva que estimula la producción de prostaglandinas intracelulares y su

liberación. Cuando se administra bradicinina a dos bajas ($2.0-4.0 \mu\text{gr}/\text{kg}^{-1}/\text{hr}^{-1}$) a pacientes que han sido sometidos a cirugía abdominal se presenta una disminución en la producción de glucosa y en la conservación de la glucosa arterial. Se ha propuesto que la bradicinina origina aumento en las prostaglandinas hepáticas ocasionando una disminución en la formación de AMPc inducida por el glucagon, inhibiendo así la gluconeogénesis hepática. Estudios realizados recientemente han reportado que la administración de bradicinina además puede incrementar la retención de nitrógeno [2].

RELACION ENTRE LOS SISTEMAS NEUROENDOCRINO E INMUNOLOGICO

La supervivencia después de una lesión depende de una respuesta fisiológica al stress agudo. Esta respuesta al stress comprende un componente neuroendocrino (hormonal) y un componente inflamatorio. La respuesta hormonal al stress agudo incluye una elevación de catecolaminas, cortisol, glucagon, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona del crecimiento (GH). Después del traumatismo, la respuesta inflamatoria es mediada por citocinas, el complemento, eicosanoides y otros mediadores como el factor activador de plaquetas. La activación persistente de estos mediadores puede conducir a un estado hipermetabólico o a la falla orgánica múltiple. Simultáneamente se presenta una inmunosupresión funcional posterior a los traumatismos, la cual incrementa la susceptibilidad del paciente a infecciones [15].

Por mucho tiempo se ha conocido que las dosis farmacológicas de los glucocorticoides originan una supresión de la inmunidad celular. Estas sustancias originan una alteración en la cantidad de leucocitos circulantes, inhiben la γ -IFN, IL-1 y IL-2, bloquean la fosfolipasa A, responsable de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y bloquean la acción de ciertas proteasas involucradas en la inflamación [2].

En muchos estudios se ha demostrado que la IL-1 estimula la secreción de ACTH y del factor liberador de corticotropina. Además, la IL-1 y la IL-2 mejoran la transcripción del RNAm en proopiomelanocortina. Existe controversia acerca de que si la IL-1 estimula directamente la secreción de la ACTH por las células hipofisarias o la secreción de factor liberador de corticotropina por las células hipotalámicas. Esto posiblemente dependa del tipo de IL-1, α o β . También se ha observado que la IL-1 y la γ -IFN estimulan la secreción de factores parecidos a la ACTH (por ejemplo, endorfinas) de los leucocitos periféricos. Existe evidencia que indica que la IL-1 tiene capacidad para estimular la secreción de insulina y glucagon. De todo lo anterior se deduce que la IL-1 es un mediador importante para activar la respuesta metabólica al stress. El factor activador de plaquetas, y otros productos de monocitos activados, incrementan la gluconeogénesis. El sistema endocrino también puede jugar un papel importante en la regulación de la producción de monocinas [2].

γ -IFN incrementa los niveles séricos de cortisol cuando se administra en pacientes con cáncer por 20 minutos ($60 \text{ mU}/\text{m}^2$). Esta hipercortisolemia persiste por al menos 24 horas y puede explicar la alteración en la respuesta inmune observada después de la administración de γ -IFN. Todavía no se aclara si la γ -IFN tiene una acción corticotrópica directa o induce una actividad similar a la de la ACTH [2].

Otra substancia inducida por el stress que puede modificar la función inmune es la β -endorfina. Se han observado asociaciones entre las concentraciones de β -endorfinas y la disminución de la función inmune después de los traumatismos. In vitro, la β -endorfina mejora la actividad de los linfocitos T killer, un efecto que puede ser revertido con naloxona. Otra substancia opioide con efectos inmunológicos es la morfina que tiene grandes efectos en la función de neutrófilos; puede disminuir la quimiotaxis y aumentar la actividad bactericida contra *Staphylococcus aureus* [2].

Los receptores β -adrenérgicos regulan la función de los linfocitos killer humanos, y estudios in vitro con hormonas de situaciones de stress (cortisol, adrenalina, noradrenalina y glucagon) han demostrado la capacidad de estas substancias para modular la actividad de linfocitos y neutrófilos. Recientemente, la GH ha mostrado preparar los monocitos fagocíticos (macrófagos) para aumentar la producción de radicales libres de oxígeno, restaura la respuesta proliferativa de las células T y la síntesis de IL-2, aumenta la actividad de las células T killer e incrementa la síntesis de anticuerpos. Como se puede ver, existen muchas interacciones entre los sistemas endocrino y metabólicos [2].

CAMBIOS INMUNOLOGICOS POSTERIORES A LA LESION

Posterior a las cirugías, se ha encontrado que los pacientes presentan anomalías importantes en la inmunidad celular y humoral [2,16]. Esto se manifiesta principalmente por una anergia en la respuesta a pruebas intradérmicas y se ha relacionado con un incremento en el riesgo de sepsis y mortalidad en pacientes quirúrgicos. Sin embargo, en pruebas in vitro de las funciones de linfocitos y macrófagos se ha encontrado que estas son normales en estos pacientes, por lo que se deduce que es el ambiente fisiológico es responsable del estado anérgico. Las células T supresoras se encuentran elevadas. Una causa mayor de esta supresión inmune parece ser la falla en la producción de IL-2. La inmunidad humoral también parece encontrarse disminuida en los pacientes quirúrgicos. Se ha observado una disminución una falla en la producción de anticuerpos específicos (por ejemplo, a la toxina tetánica) pero no hay fallas en la síntesis total de IgG. Los pacientes con depresión de la inmunidad celular tiene mayor depresión en la inmunidad humoral y una elevada producción de PGE₂. La elevación en la PGE₂ suprime la IL-1, IL-2 y la γ -INF, una situación que puede presentarse por al menos en los 7-10 días posteriores a la lesión. La indometacina, un inhibidor de la producción de PGE₂, ocasiona una restauración de la respuesta de los monocitos sanguíneos a la estimulación antigénica. De esto se deduce que las linfocinas están involucradas en múltiples (metabólicos, inmunológicos y hematopoyéticos) aspectos de la respuesta al stress [2].

Entre las alteraciones en el sistema inmune también se han encontrado disminución en la capacidad de proliferación linfocitaria in vitro, disminución de la producción de IL-2, alteraciones en el receptor de IL-2 y disminución de producción linfocitaria de interferón gamma. Estos fenómenos pueden ser un reflejo de un incremento de la actividad de los linfocitos T supresores, lo cual puede también explicar una reducción en la producción de anticuerpos por las células B. Si bien el aumento en la actividad de las células T supresora puede ser un fenómeno secundario mediado por un aumento en las prostaglandina E₂ liberada por los macrófagos [13,14]. La inhibición de la biosíntesis de IL-2 ocurre inmediatamente después de la lesión y representa un defecto de larga evolución [14]. Aproximadamente al décimo día posterior a la lesión y a las quemaduras se presenta la mayor supresión en la producción de IL-2 y, por lo tanto, hay una mayor susceptibilidad a infecciones [17].

Se han descrito depresión en la función de los linfocitos y cambios en la subpoblación de linfocitos (índice linfocitos T-helper/linfocitos T-citotóxicos) en animales y humanos después de traumatismo o choque hemorrágico [16]. La exposición de las células T a diversos antígenos y citocinas origina su conversión en los fenotipos Th-1 o Th-2. Las células Th-1 producen IL-2 e interferon gamma (IFN-tau) e inician la actividad celular. Las células Th-2 secretan IL-4 e IL-10 y estimulan la producción de ciertos anticuerpos. La conversión al fenotipo Th-1 es facilitada por la presencia de IL-2, mientras que la conversión al fenotipo Th-2 es promovida por la IL-4. Algunos autores han sugerido que las lesiones serias, no originan supresión generalizada de las células T, sino que pueden estimular la conversión de las células T al fenotipo Th-2, al mismo tiempo que se oponen a la transformación al fenotipo Th-1 [17].

Sin embargo, estos cambios en las subpoblaciones de linfocitos no han sido bien caracterizados en los distintos compartimentos sanguíneos del organismo (por ejemplo, sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo, etc.) [16].

Se sabe que existen diferencias regionales en el flujo sanguíneo durante el choque hemorrágico, diferencias persisten a pesar de los intentos en la reanimación, con la hipoperfusión más grave a nivel del intestino. Se ha postulado que esta hipoperfusión regional es la causa del paso de las bacterias a través de la luz intestinal lo que a su vez puede ser el origen de la sepsis y la falla orgánica múltiple después del traumatismo. Sin embargo, estudios realizados han encontrado que en el compartimento mesentérico no se presenta disfunción en los linfocitos después del choque, lo cual no parecer apoyar la hipótesis mencionada [16].

El cortisol inhibe la respuesta inmunitaria e inflamatoria, lo cual se traduce en decremento de las funciones de linfocitos, monocitos y leucocitos polimorfonucleares. En particular, su administración incrementa las concentraciones circulantes de linfocitos y neutrófilos y disminuye las de monocitos y eosinófilos. Además de que también disminuyen grado extraordinario el número de polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos que se acumulan en sitios de inflamación. Esto es, al menos en parte, resultado de alteraciones de la movilización y diapédesis de leucocitos. Por otro lado, el cortisol disminuye la captación de glucosa y liberación de aminoácidos por los linfocitos, inhibe la fosfolipasa A (necesaria para la

síntesis de prostaglandinas y leucotrienos) y estabiliza las membranas lisosómicas, acciones que pueden modificar la función de las células inflamatorias por disminución de su metabolismo y liberación de prostaglandinas y enzimas proteolíticas. Por las causas señaladas, los sujetos que reciben esteroides tienen disminución de la cicatrización y, a menudo, infecciones graves con pocas manifestaciones sistémicas [1].

El número total de linfocitos disminuye después del traumatismo aproximadamente al tercer día, recuperándose posteriormente aproximadamente al día 30. Tanto las células T "helper" y como las supresoras tienen el mismo patrón, con las mayores cuentas en aquellos pacientes que tuvieron una mejoría rápida y las menores en aquellos que murieron. Este cambio, que puede observarse después de las cirugías electivas, puede ser atribuido al efecto de la liberación de hormonas endógenas que sigue al trauma que origina una redistribución de los linfocitos más que a una disminución real en el número de estas células. Se ha encontrado que los corticosteroides y la noradrenalina pueden originar marginación de los linfocitos circulantes hacia el hígado y el bazo. Es interesante el hecho de que la esplenectomía tiene un impacto especial en pacientes que tuvieron una buena mejoría, en quienes las células T "helper" no mostraron una disminución temprana en su población. Así, después del traumatismo el bazo ya no representa un sitio de secuestro y otros sitios pueden compensar su falta liberando células helper adicionales a la circulación [13].

El traumatismo interfiere en la activación de las células T (proceso mediado principalmente por las interleucinas 1 y 2), con la inmunidad mediada por células subsecuente, por lo cual la anergia es una complicación frecuente en los pacientes traumatizados. Dicha anergia se relaciona con una alta incidencia de infecciones oportunistas, un pronóstico pobre y la muerte [18].

Después de los traumatismos los monocitos ejercen su acción inhibitoria sobre la activación de las células T y la síntesis de IL-2 por medio de la secreción de altos niveles de prostaglandina E₂. Este mecanismo de acción se piensa que es mediado por el aumento intracelular de segundos mensajeros predominantemente AMPc; estos niveles de AMPc aumentan hasta niveles supraóptimos y actúan como un potente supresor de la proliferación de las células T [14].

La administración de inhibidores de la ciclooxigenasa, como indometacina o ibuprofeno, in vitro estimulan la síntesis de IL-2 y la génesis de los linfocitos. Estudios recientes se han enfocado en el flujo de calcio y de la cinasa de proteína C como vías importantes de la activación de los linfocitos, los cuales pueden ser bloqueados por agentes inmunosupresores como la ciclosporina A y péptidos virales inmunosupresores. Se ha sugerido que este mecanismo puede estar involucrado en las quemaduras y en el trauma mecánico. Experimentalmente se ha comprobado que la adición de calcio ionizado puede revertir parcialmente la disminución de la secreción de IL-2, sin embargo la restauración de las células T no pudo ser completa [14].

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS POSTERIORES A LA LESIÓN

El conocimiento de la fisiopatología del choque hemorrágico ha sido uno de los más grandes avances en el conocimiento de los últimos años. La respuesta de los sistemas hormonales y los mediadores inflamatorios en los pacientes con choque hemorrágico parece representar un estado completamente diferente del existente en las otras formas de choque [18].

La respuesta neuroendocrina clásica a la hemorragia trata de mantener la perfusión para el corazón y el cerebro, a veces a expensas de sacrificar otros órganos y sistemas. Esta vasoconstricción selectiva se presenta por acción de mecanismos mediados por vía central [18].

La activación de la respuesta inflamatoria a la hemorragia y a la lesión tisular es un componente importante de la fisiopatología del choque hemorrágico. Los activadores de esta respuesta inflamatoria sistémica incluyen las lesiones por isquemia-reperusión y la activación de neutrófilos. La disminución del flujo sanguíneo por los capilares con isquemia prolongada con ausencia de restitución del flujo y reperusión puede iniciar la activación de los neutrófilos en los pacientes con choque hemorrágico [41].

La redistribución del flujo cardíaco y persistencia de la isquemia del tracto digestivo aún después de la reanimación adecuada también puede contribuir al desarrollo del choque hemorrágico irreversible [18].

El tratamiento del choque hemorrágico incluye la reanimación rápida y efectiva para limitar la acción de los sistemas mediadores y evitar daños en la microcirculación que resultan del choque hemorrágico. La reposición de la volemia y el control de la hemorragia deben realizarse en forma simultánea. El objetivo de la reposición de volumen debe ser el mantener las funciones celulares y de los diferentes órganos y sistemas [18].

Además de la utilización de soluciones cristaloides y sangre para alcanzar y mantener las funciones y la perfusión de las células y órganos se debe estar vigilando en forma estrecha el flujo de orina, corregir la elevación del ácido láctico, procurar un aporte adecuado de oxígeno y una utilización adecuada de éste [18].

Secreción de endotelina

La superficie interna de los vasos sanguíneos se encuentra sometida al stress resultante del flujo de sangre. En algunas situaciones dicho flujo puede producir turbulencia, tal es el caso de las bifurcaciones de las arterias largas. Se sabe que este stress endotelial puede influir en una gran variedad de procesos biológicos en las células endoteliales [19].

Las células del endotelio vascular juegan un papel importante en la regulación del tono vascular modulando la respuesta fisiológica a varios agentes. El endotelio sirve como un regulador de la contracción del músculo liso vascular [20].

La endotelina es un potente vasodilatador de acción prolongada. Se ha demostrado que la endotelina esta compuesta de tres isopéptidos: endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3, cada uno de los cuales tiene una secuencia única de aminoácidos. La endotelina-1 es secretada por las células endoteliales, la endotelina-3 se deriva del cerebro en los puercos y la endotelina-2 no se ha encontrado en ningún tejido. Algunos autores han reportado que la administración de endotelina da como resultado una vasoconstricción sistémica, coronaria y renal pronunciada, la cual se acompaña de activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Se ha sugerido que la endotelina, además de regular la contracción del músculo liso vascular, también es capaz de controlar la contracción del músculo cardiaco, teniendo entonces este péptido un papel importante en la aparición de condiciones como la falla cardiaca, la hipertensión y el vasoespasma. En la clínica se ha encontrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de endotelina-1 en los casos de angina de pecho, vasoespasma, infarto agudo al miocardio y en la hipertensión [20].

Se presentan incrementos en la concentración de endotelina-1 posteriores al choque hemorrágico. Existen algunas posibles causas de este incremento. La primera es que las hormonas liberadas durante el choque hemorrágico constituyen el mayor determinante para la elevación de los niveles de endotelina-1. Es bien conocido que la hipotensión, la hipovolemia, la hipoperfusión y la isquemia tisular contribuyen a la liberación de adrenalina y noradrenalina, a las cuales se ha atribuido el incremento de la endotelina-1. También se han encontrado incrementos de endotelina-1 durante el choque séptico inducido por la administración intravenosa de endotoxinas y se ha atribuido este hecho a la lesión de las células endoteliales [20].

La segunda causa posible de la elevación plasmática de la endotelina-1 es la activación de la cascada de coagulación durante el choque hemorrágico [20]. Durante el choque hemorrágico se presenta una hipercoagulabilidad temprana, seguida de hipocoagulabilidad. Las sustancias involucradas en estos mecanismos incluyen trombina y el complejo trombina-antitrombina III [21,20]. Muchos autores han reportado que la trombina es un potente estimulador de la síntesis de endotelina y que el complejo trombina-antitrombina III también se encuentra en correlación con la hipersecreción de endotelina por parte de las células endoteliales durante la fase aguda del infarto al miocardio [20].

La endotelina tiene una vida media muy corta y su aclaramiento se realiza principalmente en los lechos vasculares renales y pulmonares. El flujo pulmonar disminuye marcadamente durante el choque y el flujo a través del riñón se autorregula durante la hipotensión severa. Es por eso que el aclaramiento de la endotelina plasmática a través de los pulmones y los riñones se encuentra disminuido durante el choque, lo cual parece ser una tercera causa de la elevación de endotelina-1 en plasma [20].

Se ha encontrado que la elevación de endotelina es proporcional al grado de reducción de la presión arterial y al grado de sangrado [20].

La endotelina, además de tener un efecto vasoconstrictor, tiene también un papel inotrópico y cronotrópico sobre las células miocárdicas, puede estimular la liberación de noradrenalina y adrenalina de las células adrenales, puede aumentar la respuesta presora iniciada por la

noradrenalina y puede modular la biosíntesis de catecolaminas y aldosterona. Todas estas características elevan la presión de perfusión, incrementando la perfusión tisular. Así, la endotelina juegan un papel importante en la regulación de la circulación corporal, particularmente durante el choque hemorrágico [20]. Se ha sugerido que la endotelina desempeña un papel trascendental en el desarrollo de condiciones como la falla cardiaca congestiva, la hipertensión y el vasoespasmo [20].

Secreción de óxido nítrico

Por otro lado, diversos estudios han revelado que la acetilcolina puede originar vasodilatación a través de la liberación de un factor relajante derivado del endotelio identificado como el óxido nítrico [15,20].

El óxido nítrico es un vasodilatador producido en condiciones fisiológicas normales por el endotelio vascular de todos los vasos sanguíneos. El estímulo primario para la producción de óxido nítrico, a través de la formación de la sintetasa de óxido nítrico, es con frecuencia el stress generado por la fuerza friccional secundaria al flujo de sangre a través de los vasos sanguíneos [22]. A través de un mecanismo establecido se producen de manera regular pequeñas concentraciones de óxido nítrico por las células endoteliales, neutrófilos y neuronas lo cual parece desempeñar un importante papel en el control local del flujo sanguíneo y de la presión arterial [7].

Durante el ejercicio hay un incremento en la fuerza de bombeo del corazón y una redistribución del flujo sanguíneo que incrementa dicho flujo a través de los músculos esqueléticos y en la circulación coronaria. Estos ajustes proveen aumento del aporte de oxígeno para la producción aeróbica de energía y mantener la respuesta del organismo al ejercicio [22].

El óxido nítrico tiene al menos tres funciones importantes reconocidas hasta la fecha:

- a. Es producido por los macrófagos para ayudar en la lisis bacteriana.
- b. Se produce en las células endoteliales como un efecto límbico de vasodilatación muscarínica.
- c. Se produce en las neuronas como un neurotransmisor excitatorio [15].

El óxido nítrico también ayuda en la modulación de la respiración celular, en la proliferación celular y en la protección contra radicales libres de oxígeno. Todo la producción endógena de óxido nítrico proviene del metabolismo de la L-arginina por acción de la sintetasa de óxido nítrico, dando como productos terminales óxido nítrico y L-citrulina [15].

Se ha postulado que el estímulo séptico induce la producción de sintetasa de óxido nítrico en los tejidos vasculares y perivasculares, provocando una vasodilatación profunda que se acompaña de compromiso hemodinámico. En el traumatismo y la hemorragia con la disminución del volumen circulante, la inducción de la sintetasa de óxido nítrico puede tener una profunda y desastrosa consecuencia. Bajo estas condiciones se observa vasoconstricción y no vasodilatación. La supresión de este potente vasodilatador parece ser una respuesta adaptativa durante y después del trauma y la hemorragia [15].

El mecanismo de inhibición de la producción de óxido nítrico en los pacientes traumatizados es desconocido. Es posible que la isquemia sea la responsable; ya que el oxígeno molecular es necesario para la producción del óxido nítrico. Es por esto que este fenómeno no debería persistir después de la reanimación, sin embargo en estudios experimentales se ha demostrado que esto no ocurre. Estos resultados sustentan la hipótesis que el óxido nítrico es el responsable del mantenimiento del flujo sanguíneo a los órganos durante el choque por incremento de la vasodilatación y por inhibición de la agregación plaquetaria [15].

La sintetasa de óxido nítrico es estimulada por productos bacterianos como endotoxinas, BCG, *Corinebacterium parvum*, o por estimulación por citocinas, como el interferón, la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral [15].

Estudios recientes indican que en los modelos de choque hemorrágico se presenta una elevación de la actividad de la sintetasa de óxido nítrico en los tejidos durante los estadios finales del choque, cuando el animal no responde en gran medida a los vasopresores. Cuando el óxido nítrico se produce en cantidades fisiológicas, parece que no juega un papel importante en la regulación del tono vascular, pero cuando se produce en exceso, como en los casos de sepsis o en la falla orgánica múltiple, puede causar hipotensión. Inhibidores del óxido nítrico han sido usados en animales y humanos para contrarrestar esta hipotensión. La importancia

del uso de estos inhibidores, sin embargo, se centra en la hipótesis de que el óxido nítrico es más importante para regular el flujo local que el tono vascular sistémico debido a su efecto vasodilatador local y su efecto inhibitorio sobre las plaquetas [15].

En vivo, el metabolismo de óxido nítrico da como resultado la formación de nitratos y nitritos; alteraciones en las concentraciones plasmáticas de estos productos terminales se han encontrado en las pacientes en estado crítico. Las observaciones iniciales incluyen elevados niveles de nitritos en pacientes sépticos, en quienes esta en relación directa con la elevación en el plasma de las endotoxinas y en relación inversa con la resistencia vascular sistémica. En los pacientes traumatizados se observó una concentración plasmática de nitrato por debajo de los niveles normales. Además, cuando los pacientes traumatizados entran en estado séptico aparentemente siguen siendo incapaces de aumentar la producción de óxido nítrico. La disponibilidad de sustrato no parece ser la causa de esta disminución de la producción. A pesar de que los niveles de L-arginina se encuentran disminuidos tanto en los pacientes traumatizados como en los pacientes sépticos no hay correlación con la disminución en los niveles plasmáticos de nitrato. Además, los niveles de L-citrulina están disminuidos en ambos tipos de pacientes. Sin embargo, se ha comprobado que los niveles de nitratos en los pacientes traumatizados con infección aumentan cuando se les compara con los de pacientes traumatizados sin infección [15].

Producción de antitrombina

Un aumento en la capacidad de la coagulación de la sangre es la respuesta fisiológica normal al trauma, la sepsis, las quemaduras, la cirugía y el choque [20,21]. Teóricamente es el mecanismo intrínseco del organismo para disminuir el riesgo de sangrado. En realidad, estudios recientes han demostrado que los pacientes traumatizados tienen con gran frecuencia más eventos tromboembólicos en comparación con otros grupos de pacientes a pesar de la aplicación de medidas apropiadas como la administración subcutánea de heparina y la aplicación de aparatos de presión secuencial [21].

La inhibición de la trombina es la clave principal para prevenir y tratar los eventos tromboembólicos. La antitrombina III es una glicoproteína α -2 que se encuentra normalmente en el plasma y cuya función es inhibir la trombina. La inactivación de la trombina por la antitrombina ocurre por la formación de un enlace covalente que da como resultado un complejo inactivo en forma irreversible [21].

La neutralización de la trombina por antitrombina III se realiza en forma lenta en ausencia de heparina, sin embargo este proceso se acelera en forma importante cuando la heparina se une a la molécula de antitrombina III. En estudios recientes se ha demostrado la presencia de bajas concentraciones de antitrombina III en los pacientes traumatizados. El grado de esta disminución puede ser un indicador importante de la severidad de la lesión [21].

La deficiencia de antitrombina III puede ocurrir en muchas condiciones incluyendo enfermedad del hígado, coagulación intravascular diseminada, sepsis y cirugía. Se ha asociado a la deficiencia hereditaria de antitrombina III con una gran tendencia a la tromboembolia venosa [21].

Estudios realizados indican que existe un 25% de incidencia de deficiencia de antitrombina III en pacientes traumatizados. La incidencia fue más frecuente en pacientes quirúrgicos en quienes los más bajos niveles se encontraron entre el segundo y tercer día del postoperatorio y que gradualmente se normalizaban al quinto día. Sin embargo, también se ha comprobado que los niveles de antitrombina III se modifican significativamente en los pacientes que cursan con infección postoperatoria y que dichos niveles se normalizan en los pacientes que se recuperan de la infección, mientras que permanecen disminuidos en aquellos en quienes persiste la enfermedad [21].

El nivel de disminución de la antitrombina III puede estar condicionado por la intensidad de la lesión. Se han realizado estudios que asocian el porcentaje de disminución de la antitrombina III con el riesgo de muerte posterior a traumatismos [21].

Se cree que la disminución de la antitrombina III después del traumatismo o de la cirugía es resultado de la migración de antitrombina III al sitio de la lesión y su consumo a ese nivel. Si la lesión es tan severa que cause consumo acelerado, las fuentes endógenas de antitrombina III serán depletadas hasta que el hígado tenga el tiempo suficiente para sintetizar antitrombina III adicional [21].

Actualmente se encuentra en estudio el uso de la antitrombina III en la profilaxis de trombosis venosa en el postoperatorio. Los estudios preliminares reportados indican resultados no

concluyentes; sin embargo, se menciona que con este tratamiento se pueden prevenir la presencia de complicaciones. También se han reportado casos de uso de la antitrombina III en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada relacionada con traumatismos [21]. Diversos estudios han reportado el uso de concentrado de antitrombina III en la profilaxis de trombosis venosa que puede presentarse en el postoperatorio, posterior a traumatismos múltiples y en la coagulación vascular diseminada [21].

CAMBIOS METABOLICOS INDUCIDOS POR LAS LESIONES

El período postraumático inmediato se caracteriza por inanición, inmovilización, restauración de la homeostasis y reparación. Los fenómenos metabólicos en lesionados resultan de estímulos en el área lesionada y del ayuno y, supuestamente, se encaminan a la restauración de la homeostasis y la reparación [1]. A diferencia de individuos con inanición simple, los sujetos lesionados presentan mayor cantidad de hormonas catabólicas que estimulan la pérdida acelerada de tejido; esta respuesta se caracteriza por una mayor oxidación de grasas y de proteólisis, con lo cual aumenta la pérdida de nitrógeno en la orina [3].

La catabolia generalizada, hiperglucemia, gluconeogénesis persistente, proteólisis, balance nitrogenado negativo, producción de calor y disminución ponderal son características de toda lesión significativa. El grado de estas alteraciones guarda relación directa con la gravedad del traumatismo, y las de mayor duración y magnitud se observan en la sepsis y quemaduras. Gran parte de la energía requerida durante el período postraumático se deriva de la oxidación de lípidos; la catabolia neta de 300-500 gr/día de la masa celular de tejidos magros se precisa como fuente de aminoácidos para la gluconeogénesis. La persistencia de la lesión, en particular con la sepsis, inhibe los mecanismos adaptativos usuales activados durante el ayuno para reducir las cantidades de glucosa necesarias por día, en virtud de mecanismos desconocidos. En consecuencia, el estado de catabolia intensa persiste y origina proteólisis, desnutrición y tarde o temprano, insuficiencia de órganos múltiples y muerte si no se eliminan los estímulos causales [1].

Respuesta metabólica al ayuno

Metabolismo de los sustratos y la energía

Un humano de 70 kg de peso, en reposo consume 1800 kcal/día; requiere 189 gr de glucosa para el metabolismo del tejido nervioso y otros tejidos o estructuras glucolíticas (eritrocitos, leucocitos y médula renal), además de energía para las actividades cotidianas, aminoácidos para la síntesis de proteínas y ácidos grasos para la síntesis de lípidos. Durante el ayuno, el organismo se ve obligado a obtener estos sustratos de las reservas corporales [1]. La glucosa y energía se derivan de los 75 gr de glucógeno que se almacenan en el hígado. Sin embargo, esto no basta para satisfacer las necesidades de energía o glucosa de humanos en ayuno. La glucosa libre circulante no se puede obtener de los 150 gr de glucógeno de los músculos estriados, dado que carecen de la glucosa-6-fosfatasa, enzima necesaria para la extracción de glucosa libre de las células. De tal suerte, el estímulo principal para los fenómenos metabólicos que ocurren con el ayuno e inanición es la caída de la glucemia, que ocurre cuando las necesidades de glucosa en los tejidos que dependen de este sustrato no se satisfacen con la glucogenólisis. La reducción de la glucemia, que ocurre antes de 15 horas de ayuno, origina menor secreción de insulina y mayor de glucagon, cortisol, hormona del crecimiento y catecolaminas, cambios que estimulan la intensificación de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas. Las modificaciones de la secreción de insulina y glucagon al parecer son la respuesta principal, dado que es usual que no haya aumentos significativos de las hormonas contrarreguladoras, en especial de catecolaminas, hasta que la hipoglucemia es grave. Además, el aumento de la secreción de catecolaminas, hormona del crecimiento y cortisol es innecesaria, ya que la reducción de la secreción de insulina no anula las concentraciones basales de las hormonas contrarreguladoras. Por lo tanto, la glucosa necesaria para los tejidos que dependen de ésta proviene durante el ayuno de la glucogenólisis y gluconeogénesis, lo que requiere precursores gluconeogénicos en el hígado [1].

Los precursores gluconeogénicos principales para la síntesis hepática de glucosa y, en menor grado, la renal, son el lactato, glicerol y aminoácidos como la alanina y glutamina. Las fuentes primordiales de lactato son dos. La primera es el metabolismo de la glucosa por los eritrocitos y leucocitos, que no oxidan esta sustancia, sino que la convierten en lactato por glucólisis anaerobia y liberan este metabolito en la circulación. En el hígado se convierte este lactato en glucosa, la cual queda de nuevo disponible para su uso en los tejidos periféricos, proceso que corresponde al Ciclo de Coris. El lactato proveniente de estas fuentes no aporta nuevos átomos de carbono para la síntesis de glucosa, dado que se derivan de moléculas preexistentes de esta sustancia. Si aumenta el consumo de glucosa por los leucocitos, este sustrato debe provenir de otra fuente de carbono. Tal demanda se satisface en parte por la liberación de lactato a partir de los músculos estriados, su fuente principal en el cuerpo. Estos no aportan glucosa libre, como se señaló, pero sí pueden liberar lactato por desdoblamiento de sus reservas de glucógeno [1].

La gluconeogénesis a partir de lactato tampoco basta para conservar la homeostasis de glucosa. De tal suerte, casi 75 gr de proteínas se degradan diariamente en el curso del ayuno y la inanición para satisfacer las necesidades de aminoácidos que emplea el hígado en la gluconeogénesis. La proteólisis resulta principalmente de la disminución de la insulina y aumento del cortisol, además de que se acompaña de incremento rápido en la excreción de nitrógeno por la orina, de los 5-7 gr/día normales a 8-11 gr/día durante los primeros 2-4 días de ayuno. Las proteínas desdobladas durante el ayuno se derivan en especial de músculos estriados; pero son proporcionalmente mucho mayores que las pérdidas de proteínas de otros órganos como hígado, páncreas, aparato digestivo y riñones. Al parecer, esta pérdida proteínica es hasta cierto punto selectiva en el hígado, dado que no abarca las enzimas necesarias para la gluconeogénesis y la lipólisis, pero sí las requeridas para la síntesis de urea y proteínas séricas. En el páncreas, se pierde la función exógena por caída de la producción de hormonas y enzimas gastrointestinales, mientras que la función del tubo digestivo se ve afectada por la reducción de la síntesis de enzimas digestivas y de la regeneración del epitelio. Por estas razones, los pacientes en ayuno con frecuencia tienen una intolerancia paradójica a los alimentos, que se manifiesta por diarrea y malabsorción cuando se administran raciones alimentarias por las vías bucal o rectal [1].

El empleo de aminoácidos para la gluconeogénesis origina el problema de la formación de amoniaco durante la desaminación de aquellos, proceso necesario para que la estructura de carbono pueda emplearse en la gluconeogénesis. La síntesis de urea en el hígado es el mecanismo principal en circunstancias normales, proceso que requiere energía considerable y de diversas enzimas, las cuales disminuyen durante el ayuno prolongado. Por consiguiente, la excreción renal del ion amoniaco se convierte en la vía principal de eliminación de nitrógeno α amino durante el ayuno. Además, los riñones tienen una función creciente en la gluconeogénesis, ya que la glutamina y glutamato funcionan como aminoácidos principales del transporte de grupos amino a los riñones para la formación del amoniaco y la gluconeogénesis renales. Los riñones podrían ser la fuente de hasta 45% de la producción de glucosa durante la fase tardía de la inanición [1].

La proteólisis rápida no puede ser de 75 gr/día durante mucho tiempo. La cantidad total de proteínas en un humano de 70 kg es de 6,000 gr y su desdoblamiento continuo provoca pérdidas funcionales que originan la muerte mucho antes de que se degraden todas las proteínas. Por fortuna, la proteólisis se desacelera hacia el quinto día de ayuno y finalmente se estabiliza en 20 gr/día. Esto se refleja en caídas de la excreción urinaria de nitrógeno aun mínimo de 2-4 gr/día [1].

La reducción del desdoblamiento de proteínas es posible en gran parte gracias a la cetoadaptación del cerebro. Aunque éste puede metabolizar los cuerpos cetónicos, el transporte limitado de tales sustancias en condiciones normales a través de la barrera hematoencefálica limita su utilización. En presencia de euglucemia se emplea la glucosa de manera preferencial, mientras que durante el ayuno, los sistemas de transporte de la barrera hematoencefálica aumentan el transporte de cuerpos cetónicos y el metabolismo cerebral se adapta para utilizarlos. Por consiguiente, se reduce en forma significativa la cantidad de glucosa que necesita el cerebro, y por lo tanto, la de proteínas que se degradan para la gluconeogénesis [1].

La síntesis de glucosa es un proceso anabólico que requiere energía. Esta también se precisa en diversas funciones enzimáticas y musculares, como la transmisión de impulsos nerviosos y la contracción del miocardio. Las necesidades diarias de energía en un humano de 70 kg en ayuno y reposo se satisfacen con la movilización de 150 gr de triglicéridos de tejido adiposo en

la forma de ácidos grasos libres. Este se ve estimulado por la reducción de la insulinemia y el aumento absoluto o relativo de las concentraciones de glucagon y otras hormonas contrarreguladoras [1].

Asimismo, estas alteraciones endocrinas estimulan la cetogénesis. Diversos tejidos glucolíticos, como los de corazón, riñones, músculos e hígado, emplean como fuente de energía los ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos que produce el hígado. Por consiguiente, la fuente de energía principal durante el ayuno son las grasas, que equivalen a 90% de las calorías empleadas en tal situación [1].

El empleo de lípidos durante el ayuno disminuye la cantidad total de glucosa requerida, además de que proporciona ésta a partir de los 16 gr de glicerol que se liberan con el desdoblamiento de 160 gr de triglicéridos. Por ejemplo, los músculos estriados y cardíaco emplean los ácidos grasos en una cantidad proporcional a la concentración sérica de estos. Tal uso disminuye la cantidad de glucosa necesaria, lo cual es conocido como Efecto de Randle. De igual manera, el consumo de cuerpos cetónicos inhibe la captación de glucosa en muchos tejidos al hacer lo mismo con la deshidrogenasa de piruvato. El cambio a los lípidos como fuente principal de energía reduce la cantidad de glucosa utilizada y, por lo tanto, la de gluconeogénesis y degradación de proteínas requeridas [1].

Tales cambios del metabolismo se acompañan de caídas del gasto de energía en reposo hasta de 31%. La reducción del gasto de energía en reposo depende de factores múltiples y se deriva en parte de reducciones de la masa celular de tejidos magros, esfuerzos voluntarios, temperatura corporal, trabajo cardíaco, actividad del SNS y metabolismo muscular [1].

La caída del gasto de energía en reposo, el uso de las proteínas para la gluconeogénesis y de los lípidos como fuente de energía, y la cetoadaptación del cerebro, permiten que los humanos sobrevivan durante largos períodos de ayuno. sin embargo, todo esto no ocurre sin deterioro ni pérdida de importantes funciones corporales y, si el ayuno persiste hasta un punto en que se ha perdido 30-40% del peso corporal, sobreviene la muerte [1].

Metabolismo de agua y electrolitos

Los cambios metabólicos inducidos por inanición no se limitan a sustratos. También ocurren otros de importancia en el metabolismo de líquidos y electrolitos. En el principio. ocurren pérdidas de sodio, potasio y agua que facilitan la disminución ponderal acelerada y relativamente cuantiosa que se observa en personas que ayunan durante varios días. Esto explica también que tal reducción durante la fase inicial del ayuno sea mayor que en la tardía. La pérdida de sodio en este período ocurre de manera obligada, ya que se observa durante el ayuno y la inanición de pacientes que tomaron con antelación dietas con poco sodio, además de que la administración de sal y agua en personas que ayunan no detiene las pérdidas del mismo. Al parecer, éstas se relacionan con la caída repentina de la disponibilidad de carbohidratos, dado que la administración de pequeños volúmenes de glucosa disminuye la cantidad de sodio perdido. En el principio, es del orden de 150-250 mEq/día, pero poco a poco disminuye hasta 1-15 mEq/día. Los cambios del metabolismo del sodio y agua también podrían ser resultado de cambios del potencial de la membrana plasmática de manera consecuente a la inanición. Dicho sea de paso, la reducción del potencial de membrana con la inanición no se corrige con la nutrición parenteral total, pero si con la administración de glutamina o catecolaminas. La reducción de agua y el sodio corporales totales se acompañan de reducción de la volemia. Las personas con inanición tienden a tolerar la hipovolemia menos que los sujetos bien alimentados [1].

Metabolismo en humanos lesionados

Todo tipo de lesiones se acompaña de inmovilización, ayuno y reparación. Los primeros dos fenómenos se relacionan con caída de las necesidades de energía, mientras el tercero se acompaña de mayores necesidades de energía. En general, esta últimas aumentan en pacientes con traumatismos, sepsis y quemaduras, como se refleja en la disminución ponderal y aumento del índice metabólico basal, características de tales circunstancias [1].

Luego de una lesión grave además se presenta un intenso desgaste tisular con pérdida de peso. Esto se debe en parte a la falta de ingesta de nutrientes y en parte a la intensa catabolia que ocurre en el período que sigue inmediatamente a la lesión. La intensidad y la duración del período catabólico depende de la gravedad de la lesión y de si esta se complica de infección u

otra alteración grave. La pérdida de proteínas está relacionada con el contenido corporal de nitrógeno y es mucho mayor en los hombre jóvenes que en los ancianos, las mujeres y los niños [1,3]. Por ejemplo, un levantador de pesas musculoso perderá más proteína después de situaciones de alarma que una persona que no hace ejercicio y de talla similar [3]. Las alteraciones del metabolismo de sustratos con las lesiones se pueden dividir en tres fases. Estas tres fases corresponden a las de catabolia, flujo y anabolía que describen Cuthbertson y Moore. La primera, que tiene lugar durante las horas iniciales, se caracteriza por hiperglucemia y restauración de la volemia y el riego sanguíneo hístico. La segunda, que es subsecuente a la restauración de tal riego, ocurre durante días o semanas según la gravedad de la lesión, estado previo de salud e intervenciones médicas. Se caracteriza por catabolia generalizada, balance nitrogenado negativo, hiperglucemia y producción de calor. La tercera fase surge después de corregir los déficit volumétricos y controlar las infecciones, eliminar el dolor y restaurar la oxigenación adecuada. Esta fase se acompaña de reacomulación lenta más progresiva de proteínas, seguida de la de grasas. Es usual que tenga duración mucho mayor que la catabólica, dado que la síntesis de proteínas no es mayor que 3-5 gr/día [1].

Metabolismo de la energía durante las lesiones

En la mayoría de los casos los pacientes sometidos a stress presentan un incremento en el índice metabólico. El incremento de las necesidades de energía varía en proporción directa a la gravedad de la lesión. Experimentalmente se ha determinado que las personas por lo demás sanas sometidas a operaciones de elección sin complicaciones no tienen aumento mayor del 10-15% en su gasto de energía en reposo, con su pico máximo aproximadamente al tercer día de postoperatorio; mientras que el gasto de energía se incrementa 10-25% en pacientes con lesiones óseas múltiples. La fiebre aumenta de manera significativa estas necesidades, en un 3.9% por cada grado Celsius. Las infecciones graves, como peritonitis o abscesos intrabdominales, originan incrementos del 20-75%. Esto es más de lo que podría esperarse con base en el solo aumento de la temperatura, y al parecer se relaciona con el proceso inflamatorio, dado que persiste mientras está presente la inflamación. Pacientes con sepsis pueden tener un incremento del gasto de energía del 20-40% y los que presentan quemaduras presentan incrementos mayores del 120% [1,3].

Al parecer el aumento del gasto de energía con las lesiones se deriva en gran parte de la mayor actividad del SNS y del aumento de las concentración plasmática de catecolaminas. Se ha demostrado que en pacientes con quemaduras graves el índice metabólico puede disminuir mediante la administración de bloqueadores α -adrenérgicos y β -adrenérgicos, o únicamente los segundos. Por otro lado, se ha demostrado que las catecolaminas, cuando se administran a sujetos normales, incrementan el índice metabólico [1,2]. Este incremento es siempre mayor cuando se administran el cortisol, el glucagon y las catecolaminas en forma conjunta. Además, la IL-1 y el TNF han demostrado que incrementan el gasto de energía [2].

Junto con la aparición del hipermetabolismo, el individuo traumatizado sufre un incremento de 1 a 2° C en la temperatura corporal. Esta fiebre postraumática es un componente identificado de la respuesta a la lesión, representa un alza del punto de termorregulación encefálico y probablemente, como ya se ha mencionado, es consecuencia de los mayores niveles circulantes de interleucina 1. En términos generales, si la respuesta febril no es intensa (esto es, menor de 38.5° C) y el sujeto está asintomático, rara vez hay necesidad de suprimir la fiebre [3].

El incremento en el gasto de energía visto en los lesionados se ha atribuido al incremento en el metabolismo de las proteínas en estos pacientes, especialmente en la síntesis. Esto no está totalmente comprobado. El otro proceso que parece contribuir el metabolismo de energía es el incremento sustancial en el metabolismo de los carbohidratos y de las grasas [2].

Varios factores ambientales también pueden modificar el gasto de la energía. Si se mantiene una temperatura ambiental elevada (y humidificada) se disminuye el gasto de energía en pacientes quemados al disminuir las pérdidas por evaporación y con ello la necesidad de incrementar el gasto de energía para mantener la temperatura corporal [2].

El aumento del gasto de energía en reposo también depende de la talla del individuo. Los mayores incrementos del gasto de energía se observan en varones jóvenes, bien alimentados y musculosos, que tienen masa celular corporal de consideración, y los incrementos más pequeños, en ancianas desnutridas, cuyas masa celular corporales relativamente baja. Esto es reflejo de una relación lineal de la masa celular corporal con el gasto de energía en reposo [1].

Se ha observado disminución notable de la carga de energía y el contenido de ATP durante el choque hemorrágico grave, la sepsis y después de otros tipos de lesiones. Tales reducciones son proporcionales a la gravedad de la lesión [1].

La disminución de los fosfatos de alta energía podría ser consecuencia del metabolismo anaerobio derivado de hipoperfusión y la hipoxia o del efecto de dilución que resulta de las células inflamatorias. La disminución de los fosfatos de alta energía durante el choque suele ocurrir en el hígado y los riñones antes que en el miocardio y músculos estriados. La variación en la respuesta de los diversos tejidos podría ser en parte el resultado de diferencias en el flujo sanguíneo y la actividad metabólica en reposo del tejido específico que se examine. Las caídas del contenido de ATP y fosfato de creatina ocurren tarde o temprano en todos los tejidos si no se compensan en grado suficiente la hemorragia o sepsis [1].

Datos recientes hacen pensar que el metabolismo en tejidos lesionados es aerobio, no anaerobio, lo que llevaría implícito que dichos tejidos tienen la misma capacidad de producción de fosfatos de alta energía que los no lesionados. En este sentido, la reducción de la carga de energía estos tejidos podría ser un artefacto derivado de la diferencia en los contenidos de fosfatos de alta energía de las células que componen los tejidos lesionados. Las células inflamatorias, que contienen pocos compuestos de alta energía, equivalen al 50% de las células presentes en el tejido lesionado. Como resultado, la presencia de estas células inflamatorias en los tejidos lesionados puede diluir el contenido global de fosfatos de alta energía medidos en el tejido lesionado, aunque esté se encuentre normal o incluso aumentado en las células propias del tejido. En igual forma, es usual que se reduzca el contenido de fosfatos de alta energía de tejidos sépticos [1].

Metabolismo de lípidos durante las lesiones

En condiciones normales la grasa puede ser utilizada como fuente de energía o ser almacenada. Con la alimentación normal la reesterificación predomina y la lipólisis se encuentra inhibida, mientras que en el ayuno (con elevación del índice glucagon/insulina) la grasa es metabolizada hasta ácidos grasos libres y estos son metabolizados como fuente de energía por medio de oxidación. Además, el incremento en la lipólisis también aumenta la concentración de glicerol disponible para la gluconeogénesis [1,2].

En pacientes sépticos y traumatizados se presenta un aparente reducción en la capacidad lipogénica. Esto puede ser ocasionado por el TNF que puede bloquear la lipogénesis en adipocitos aislados (por una disminución de la actividad de la lipasa) y ha sido implicado como mediador de la caquexia en pacientes con neoplasia o enfermedades parasitarias. Por otro lado, la IL-1 β puede tener un efecto similar pero menos potente, al igual que la PGE₂ [2]. El SNS es muy importante en la respuesta lipolítica al stress, y se ha comprobado que el bloqueo adrenérgico origina disminución importante de la lipólisis. Se tienen datos que la noradrenalina que libera el SNS es más importante, en esta respuesta, que la adrenalina de las suprarrenales, dado que al parecer se trata de una respuesta mediada principalmente por los receptores β_1 [1].

El glucagon y la adrenalina incrementan la lipólisis; al mismo tiempo que el cortisol potencia esta acción [1,2]. Esto se debe a la activación de una lipasa sensitiva a esta última hormona. Experimentalmente se ha demostrado que la administración de adrenalina en pacientes quemados no siempre resulta en elevación de la lipólisis. Este hecho no se debe a una desensibilización de los receptores adrenérgicos, ya que el tratamiento con propanolol en pacientes quemados disminuye la aparición de glicerol y de ácidos grasos libres en sangre. Por otro lado, la estimulación adrenérgica crónica que existe en los lesionados y quemados no causa la desensibilización que se observa en sujetos normales. Esto puede ser debido al efecto sinérgico del glucagon, cortisol y/u otros mediadores. La falta de este período de desensibilización puede explicar el prolongado catabolismo visto después del traumatismo mayor [2].

La lipasa del endotelio capilar hidroliza los triglicéridos (excepto lipoproteínas de baja densidad y quilomicrones) hasta glicerol y ácidos grasos libres. La heparina promueve la liberación de esta enzima al torrente sanguíneo originando un incremento inmediato de la hidrólisis intravascular de lípidos. Después de los traumatismos la actividad de la lipasa muscular también está aumentada, pero la de la lipasa del tejido adiposo se encuentra disminuida. En la sepsis la lipasa muscular se encuentra disminuida. Aquí parece encontrarse una diferencia entre trauma y sepsis. También es interesante el hecho de que en los pacientes con lesiones y quemaduras graves hay un incremento en la reesterificación en el tejido adiposo. Este ciclo

aparentemente inútil en el tejido adiposo puede ser una de las causas del hipermetabolismo observado en estos pacientes [2].

Si la reducción del volumen circulante efectivo es grave, como ocurre con las hemorragias graves o sepsis, es factible que no se incremente el valor sérico de ácidos grasos libres. Esto podría ser resultado de vasoconstricción intensa en los tejidos periféricos y, por lo tanto, flujo sanguíneo mínimo en el tejido adiposo, con lo que los agentes neuroendocrinos no podrían actuar en éste. La producción neta de ácidos grasos libre depende del equilibrio entre lipólisis y reesterificación de los ácidos grasos, de modo que los aumentos en esta última, como los observados en personas con concentraciones altas de lactato, podrían disminuir la liberación neta de ácidos grasos libres. Otros factores que podrían alterar la movilización de lípidos después de lesiones abarcan la disminución del pH, hiperglucemia y anestesia recibida. Por ejemplo, la anestesia con fenobarbital sódico inhibe directamente la lipólisis, y la hemorragia en pacientes que reciben dicho fármaco suele originar caída de los valores séricos de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Contrariamente, los experimentos de hemorragia en que se emplean otros tipos de anestesia o los efectuados en animales despiertos incrementan estos dos valores [1].

La lipólisis neta persiste durante la fase de reparación, no obstante el aumento de la concentración de insulina. Esto se refleja en valores séricos altos de ácidos grasos libres y aumento de su depuración. En presencia de oxígeno, los ácidos grasos liberados se oxidan en muchos tejidos, incluidos el miocardio y músculos estriados, con producción de energía, y se han detectado índices normales o acelerados de oxidación de dichos ácidos grasos durante la sepsis, endotoxemia, heridas y lesiones térmicas. Si el índice de depuración de ácidos grasos es mayor o igual que su liberación, quizá permanezca sin cambio o disminuya su concentración plasmática. La sepsis y endotoxemia se acompaña de aumento de la liberación y oxidación de ácidos grasos libres, pero no siempre de valores plasmáticos más altos. Una situación análoga es válida respecto de la hipertrigliceridemia característica de la sepsis y endotoxemia. Podría resultar de mayor liberación de triglicéridos, que rebasa la capacidad de los tejidos para su depuración, o de un índice normal de liberación acompañado de menor capacidad de los tejidos para su desdoblamiento [1].

Por otro lado, durante el período de stress posterior a la cirugía y al trauma y durante las infecciones los niveles plasmáticos de cetonas permanecen bajos. Esto origina un aumento en la capacidad de la sangre para transportar los ácidos grasos libres derivados de la lipólisis. La causa de la disminución de la producción de cetona y su utilización se ha atribuido a una elevación en los niveles plasmáticos de insulina y alanina y al incremento en la captación y β -oxidación de los ácidos grasos libres [2].

Que la utilización de ácidos grasos inhiba o no la glucólisis en lesionados es tema de controversia. Se han aportado datos recientes de que el Efecto de Randle podría ser un mecanismo importante en la reducción de la glucólisis durante la fase de reparación de lesiones no sépticas [1].

Metabolismo de carbohidratos durante las lesiones

La mayor fuente de energía en humanos normales es la glucosa. Esta entra a la circulación por fuentes endógenas (glucogenólisis y gluconeogénesis) o de fuentes externas (vía digestiva o intravenosa). Se metaboliza hasta bióxido de carbono, agua y energía (ATP); se convierte y almacena como glucógeno o se convierte en grasa (lipogénesis). La insulina facilita la captación de glucosa por las células, promueve la síntesis de glucógeno en el hígado y se opone a la gluconeogénesis. Catecolaminas y glucagon estimulan la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas; el cortisol además también estimula a esta última [2].

Las lesiones, sepsis y stress se caracterizan por hiperglucemia, en contraste con el ayuno e inanición, que se acompañan de hipoglucemia. El aumento de la glucemia es proporcional a la gravedad de la lesión [1].

Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos representan una de las partes más importantes entre las respuestas metabólicas a la lesión [1,2,23]. Se han comprobado incrementos rápidos y sostenidos en la glucosa sanguínea posterior a las lesiones y la magnitud de dichos incrementos se encuentra en relación con la magnitud de la lesión. Durante el periodo inicial de la lesión o fase hipometabólica, a pesar de la hiperglicemia, la insulina circulante se encuentra por debajo de lo normal. Después de la reanimación, y al comenzar el estado hipermetabólico, los niveles de insulina aumentan a niveles apropiados o elevados [23].

La glucosa plasmática es el sustrato más importante que regula la liberación de insulina. La respuesta insulínica es marcadamente menor en los pacientes ancianos que en los jóvenes. En sujetos normales la captación de glucosa mediada por insulina disminuye con la edad, mientras que la captación de glucosa no mediada por insulina no parece estar afectada por la edad. La producción endógena de glucosa no se modifica con la edad y normalmente después de las lesiones dicha producción aumenta 50-100%. La supresión de la producción endógena de glucosa por la administración de glucosa exógena es considerablemente menor después de las lesiones y en la sepsis que en los sujetos normales. La efectividad de la glucosa exógena y de la insulina para inhibir la producción de glucosa y los procesos catabólicos relacionados es de particular importancia en los pacientes ancianos, en quienes la masa muscular y la fuerza están disminuidos en relación a pacientes jóvenes. Se ha demostrado que la principal alteración en el metabolismo de los carbohidratos de los pacientes ancianos es la disminución en la secreción de insulina en relación a los niveles basales [23].

El SNS es esencial para la regulación de la secreción endocrina del páncreas en las enfermedades agudas. Con la estimulación α -adrenérgica que se presenta a existente en la fase aguda posterior a la lesión se presenta una disminución en la producción de insulina. Posteriormente se presenta una elevación en la producción de insulina en los pacientes jóvenes y en edad madura, lo cual se ha relacionado con un incremento en la actividad β -adrenérgica. Se ha descrito reducciones relacionadas con la edad en la función de los receptores β -adrenérgicos en diversos tejidos, así como una disminución en la respuesta cardiovascular a la estimulación β -adrenérgica. Sin embargo, se han encontrado respuestas similares en la producción de insulina con la administración de isoproterenol en sujetos jóvenes y ancianos, a pesar de la respuesta cardiovascular menor en pacientes ancianos, lo cual sugiere que la disminución en la función de los receptores β -adrenérgicos no es similar en todos los tejidos [23].

Algunos autores han señalado que los cambios en el metabolismo de los carbohidratos relacionados con la edad avanzada pueden interactuar con aquellos que se presentan posteriormente a las lesiones, complicando el estado metabólico y nutricional de pacientes ancianos y limitando potencialmente su capacidad para tener una respuesta favorable. Sin embargo, se ha comprobado que el incremento en la producción de glucosa después de las lesiones no se encuentra relacionado con la edad del individuo [23].

La presencia de hiperglucemia hace que el cerebro disponga de una fuente de energía accesible y podría ser de importancia en la sobrevida durante la fase inicial. También parece posible que el efecto homeostático principal de la hiperglucemia sea la transferencia osmótica de líquido de las células al espacio intersticial, que induce restitución de la volemia. Además, las concentraciones altas de glucosa son necesarias para el aporte satisfactorio de este sustrato a los tejidos lesionados [1].

Los incrementos iniciales de la glucosa sanguínea después de la lesión se deben a la movilización del glucógeno hepático. Posteriormente la hiperglucemia persiste a pesar de la terminación de las reservas de glucógeno debido a que se presenta un marcado incremento de la producción hepática y renal de glucosa con una disminución del aclaramiento de la misma. Este incremento en la producción de glucosa es debido a la gluconeogénesis hepática utilizando aminoácidos, lactato, piruvato y glicerol como sustratos. El lactato y el piruvato provienen de la glucogenólisis y glucólisis en los tejidos periféricos, especialmente el músculo. El glicerol proviene del metabolismo de los triglicéridos [1,2]. La lisis de las proteínas musculares después de la lesión provee una gran variedad de sustratos para las diversas vías metabólicas, incluyendo alanina, la cual es un precursor importante en la gluconeogénesis hepática [1,2,23].

El incremento en la producción hepática de glucosa es marcado. En sujetos normales se producen cerca de 200 gr/días, mientras que en pacientes quemados sin infección se pueden producir 320 gr/días y en los infectados hasta 400 gr/días. Se ha demostrado una resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como el músculo esquelético. Algunos investigadores sostienen que los niveles de insulina son inadecuados para mantener la normoglucemia debido a la supresión de la secreción de insulina causada por las altas concentraciones de adrenalina; otros han sugerido que se presenta un aumento del metabolismo de la insulina resultando en un mayor aclaramiento de esta sustancia [2].

La hiperglucemia guarda relación en parte con demora de la asimilación de la carga de glucosa, glucosuria y resistencia a la insulina exógena, fenómenos advertidos durante las fases catabólicas y de reparación de lesionados. Esta hiperglucemia de traumatizados no se debe interpretar como disminución real de la captación y utilización de glucosa, que en los tejidos

periféricos son constantemente mayores que en las fases catabólica y de reparación, en comparación con circunstancias normales. En su lugar, la resistencia a la insulina se manifiesta con menor depuración de la glucosa. La hiperglucemia y el aumento concurrente del gradiente de las concentraciones plasmática e hística de glucosa al parecer superan la resistencia de los tejidos periféricos a la entrada de glucosa en ellos, lo que permite la captación normal o alta de sustrato en dichos tejidos [1].

La gluconeogénesis persiste durante la fase de reparación, no obstante las concentraciones casi normales de insulina, lo que es otra manifestación de la resistencia a la insulina de los lesionados. Por lo tanto, la hiperglucemia en éstos se deriva de una combinación de mayor síntesis y liberación hepáticas de glucosa con resistencia periférica a la entrada de glucosa en las células. La producción del sustrato es mayor que su consumo, de modo que persiste la hiperglucemia. Si la gluconeogénesis disminuye, por reducción de sus precursores o de funciones enzimáticas, sobrevienen menor producción de glucosa e hipoglucemia, signos presentes en lesiones terminales y sepsis prolongada [1].

Según se cree, la resistencia a la insulina en lesionados resulta de menor liberación de insulina por el páncreas e inhibición de los efectos de esta hormona en los tejidos periféricos, mediada por el SNS, catecolaminas y cortisol. En numerosos estudios se han demostrado la capacidad de estas sustancias para inhibir la liberación de la insulina y sus acciones; se supone que otros factores no identificados participan en tal respuesta. La reducción de la acción de la insulina en el tejido adiposo por una monocina de macrófagos apunta a la posible función de la respuesta inflamatoria en la hiperglucemia de lesionados. Esto no sorprende, dado que la hiperglucemia es uno de los signos más tempranos y conocidos de la sepsis [1].

La adrenalina es un mediador importante en la aparición de la hiperglucemia; su administración en el postoperatorio de paciente normales da como resultado aumento de la liberación de glucosa a nivel de aparato digestivo, por ejemplo: favorece la gluconeogénesis y disminuye la captación periférica de glucosa. Efectos similares se han observado con la administración de cortisol. Dichos efectos se han visto inmediatamente después de iniciar la administración de adrenalina, pero son retardados con la administración de cortisol. La adrenalina inhibe la secreción de insulina, una acción que parece mejorar la acción del glucagon. El cortisol no inhibe la liberación de insulina y por esto no ocasiona hiperglucemia severa. El mecanismo por el cual la adrenalina inhibe la liberación de insulina parece ser la inhibición de la exocitosis de la insulina. La inhibición de la liberación de insulina puede ser revertido con la utilización de bloqueadores α -adrenérgicos. La actividad β -adrenérgica es responsable del incremento en la producción hepática de glucosa. La administración de somatostatina, la ranitidina o de naloxona no alteran la cinética de la glucosa en el postoperatorio, mientras que el diclofenaco y el dipiridamol incrementan los niveles de insulina y disminuyen los índices del metabolismo de la glucosa. De ahí que se piense que las prostaglandinas pueden jugar un papel importante en el metabolismo de la glucosa [2].

El incremento en la gluconeogénesis y la resistencia a la insulina da como resultado una pobre utilización de los carbohidratos endógenos y exógenos en pacientes con stress. La administración exógena de glucosa, que disminuye la gluconeogénesis hepática en sujetos normales, solamente disminuye este proceso en forma mínima en los pacientes lesionados o sépticos. La gluconeogénesis presente en los pacientes sometidos a stress puede ser solamente modificada en forma mínima por los nutrientes exógenos [2].

La hiperglucemia observada en lesionados diabéticos podría ser diferente. Los diabéticos insulino dependientes tienen respuestas hiperglucémicas más intensas a las hormonas contrarreguladoras si se compara con pacientes no diabéticos; además, las deficiencias adquiridas de la secreción de algunas de estas hormonas son habituales en diabéticos insulino dependientes. Los diabéticos insulino dependientes con déficit de la respuesta contrarreguladora pueden sufrir hipoglucemia con las lesiones, mientras que los diabéticos con respuesta normal tendrían hiperglucemia intensa como resultado de la respuesta más amplia de las hormonas contrarreguladoras [1].

La glucosa es necesaria en los eritrocitos, leucocitos, médula renal y tejido nervioso de lesionados, además de serlo en las lesiones mismas. De hecho, en éstas la captación de glucosa y producción de lactato aumenta hasta 100% y son proporcionales a la glucemia. El aumento de la captación de glucosa por los tejidos lesionados se relaciona con mayor actividad de la fosfofructocinasa, enzima importante de que depende la glucólisis. No obstante los aumentos de la captación de glucosa y la actividad de tal enzima, los tejidos lesionados no tienen sensibilidad a la insulina y aumentan la captación de glucosa o la gluconeogénesis como respuesta a la hormona [1].

El aumento de la captación de glucosa y producción de lactato en los tejidos sépticos, lesionados y quemados se ha atribuido a la glucólisis anaerobia que resulta de la hipoxia local y de la disminución del flujo sanguíneo local [1].

La concentración plasmática de lactato aumenta en muchas lesiones de manera correlacionada con la gravedad de éstas. La acumulación del metabolito en pacientes con choque explica en parte su acidosis progresiva y se deriva del metabolismo anaerobio de los tejidos isquémicos. En tales circunstancias, las probabilidades de supervivencia al choque profundo se pueden valorar con base en los valores de lactato. Por ejemplo, se ha señalado supervivencia de 82% en pacientes con choque y exceso inicial de lactato mmol/lit; 60% con 2 mmol/lit; y 26% con 2-4 mmol/lit. Al parecer, los cambios en las mediciones seriadas del lactato sérico total son un mejor índice del pronóstico de supervivencia. El exceso de lactato no se debe confundir con sus valores séricos totales, dado que aquél es la cantidad de lactato sanguíneo que hace que aumente la razón de lactato/piruvato por arriba de lo normal [1].

El choque hemorrágico prolongado se caracteriza por una falla en los mecanismos compensadores, resultando en una pérdida de la hemostasia y la muerte. Esta falla en la hemostasia es reflejada en la transición de un estado de evidente hiperglucemia durante la fase aguda del choque a un estado de hipoglucemia que se presenta en etapas avanzadas del mismo. El grado de irreversibilidad de un choque hemorrágico se correlaciona con esta transición. El mecanismo de dicha transición es desconocido [24].

Debido a que las vías de la gluconeogénesis incluyen varios pasos en relación con el calcio, es razonable implicar que la alteración en la homeostasis de este ion se relaciona con las alteraciones en el metabolismo hepático de la glucosa. Es por esto que se ha sugerido que el diltiazem, un bloqueador de los canales del calcio, puede ser benéfico en el tratamiento del choque hemorrágico. Se ha postulado que la pérdida de la homeostasis normal del calcio a nivel celular se encuentra asociada con la transición a choque irreversible. Puesto que la elevación intracelular de iones de calcio está relacionada con los mecanismos por los cuales las hormonas regulan muchos procesos celulares, elevaciones patológicas en la concentración intracelular de calcio pueden causar daño celular por activación de varios procesos citolíticos y efectos enzimáticos adversos concernientes al metabolismo celular y al transporte de iones [24].

Metabolismo de proteínas durante las lesiones

Las lesiones y la sepsis originan una acelerada lisis de proteínas. Esto se manifiesta por el aumento de las pérdidas urinarias de nitrógeno, incremento en la liberación periférica de aminoácidos e inhibición de la captación de aminoácidos que se observan durante la sepsis. Los aminoácidos se originan del tejido lesionado y del tejido muscular sano y son transportados al hígado para su conversión en glucosa (gluconeogénesis) y síntesis proteica. El balance nitrogenado negativo es el resultado neto de la síntesis y la lisis de proteínas, con un aumento en la lisis una síntesis que se encuentra aumentada o disminuida [2,25]. Se ha observado que en pacientes quemados el grado de lisis proteica es similar durante las fases agudas y de convalecencia, mientras que la síntesis se eleva en esta última fase, originando un balance nitrogenado positivo. Los diferentes grupos musculares responden en forma diferente a la lesión y la sepsis con grados variables de proteólisis. La captación de hepática aminoácidos está aumentada, con el consecuente incremento en la gluconeogénesis. Además, la síntesis de proteínas hepáticas específicas (reactantes de fase aguda) se elevan al mismo tiempo que otras disminuyen. Las proteínas de fase aguda incluyen complemento, fibrinógeno, proteína C reactiva, haptoglobina, glucoproteína α -1, antitripsina, antiqumiotripsina α -1, ceruloplasmina, ferritina y amilasa A sérica. El grado de la respuesta en la fase aguda es proporcional al nivel de lesión tisular. Las proteínas cuya síntesis se encuentra disminuida son transferrina, albumina, retinol y prealbumina. Las sustancias que estimulan la síntesis de los reactantes de la fase aguda incluyen citocinas como IL-1, IL-6, TNF y γ -IFN; mediadores neuroendocrinos, específicamente glucocorticoides; y posiblemente productos tóxicos como liposacáridos bacterianos. Se ha observado que después de la estimulación de con IL-1 la cantidad total de proteínas sintetizadas no aumenta, pero se favorece la síntesis de proteínas de la fase aguda [2].

El ingreso diario de proteínas de un joven saludable es de unos 80-120 gr, o sea 13-20 gr de nitrógeno. Se excretan 2-3 gr/día del elemento en las heces y 13-20 gr/día en la orina. En lesionados, la excreción urinaria se incrementa notablemente, hasta 30-50 gr/día; casi toda corresponde al nitrógeno ureico y se deriva de proteólisis neta, dado que la ingestión de

compuestos nitrogenados en el período postraumático inmediato es mínima, si acaso. No obstante la gran cantidad de proteínas desdobladas, apenas 20% se emplea como fuente de calorías, incluso con aumentos importantes de la excreción de nitrógeno. Los riñones y el hígado emplean el resto en síntesis de glucosa, lo que se refleja en el aumento en la formación de urea en lesionados. Esto se deriva ante todo de aumento en los valores circulantes de cortisol, glucagon y catecolaminas, así como la menor efectividad de la insulina [1].

La proteólisis neta se deriva de aumento general de la catabolia, disminución de la síntesis o ambos factores. Los datos que se tienen sobre el recambio corporal total de proteínas indican que los cambios netos de la catabolia y síntesis de proteínas en lesionados dependen de la gravedad de la lesión. Al parecer, las operaciones de elección y lesiones leves aumentan la síntesis, con catabolia normal. Los traumatismo graves, quemaduras y sepsis se relacionarían con aumentos de la síntesis y catabolia de proteínas, si bien es mayor el incremento en la segunda, lo que origina proteólisis neta. Lo acelerado de ésta y el índice de gluconeogénesis persiste después de lesiones importantes y durante la sepsis. Esto se derivaría de inhibición de la cetoadaptación con lesiones graves y sepsis, dado que la cetogénesis no es prominente ni sirve como fuente de energía importante para el cerebro, a diferencia de lo que ocurre con el ayuno. En consecuencia, persisten las altas necesidades de glucosa y, con estas, de gluconeogénesis. Se desconocen los mecanismos que inhiben la cetoadaptación [1].

Los mediadores de la lisis muscular pueden ser muchos. Se ha demostrado que el bloqueo α -adrenérgico disminuye las pérdidas de nitrógeno. De ahí que se piense que la actividad adrenérgica puede estar involucrada con el catabolismo. El glucagon y el cortisol también tienen actividad catabólica. Sin embargo, el grado de las pérdidas de nitrógeno observado durante la administración de hormonas contrarreguladoras (glucagon, adrenalina y cortisol) es menor que el observado durante las lesiones que originan un gran incremento de dichas hormonas. Estudios recientes indican que el TNF puede ser la principal monocina catabólica, con la IL-1 potenciando la proteólisis muscular [1,2]. Reportes iniciales indican que in vitro la proteólisis puede ser bloqueada por el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa, lo que hace suponer que el catabolismo se encuentra mediado por las prostaglandinas, especialmente la E₂. Otros estudios in vitro con ratas quemadas y sépticas indican que la indometacina es incapaz de bloquear esta proteólisis. Esto implica que las prostaglandinas no son mediadores de la proteólisis. En los pacientes sometidos a gastrectomía la administración de indometacina en el postoperatorio origina una disminución de la fiebre, bloqueo en el aumento del cortisol y las catecolaminas y disminución de las pérdidas de proteínas. Se requieren más estudios acerca del uso de las prostaglandinas y sus antagonistas. La lisis muscular requiere enzimas proteolíticas lisosomales. Estudios en pacientes después de cirugía abdominal demuestran que la administración de somatostatina, ranitidina o naloxona disminuyen significativamente el índice de catabolismo de proteínas mientras se da glucosa al 5%. No está claro aún la contribución de algunos mediadores del stress a la proteólisis [2].

Se ha brindado especial atención al metabolismo de algunos aminoácidos, entre ellos la glutamina. Este es el aminoácido más abundante en la sangre. Sus niveles en el músculo y la sangre disminuyen en forma notable después de la cirugía y en la sepsis, además de que se consume rápidamente en la replicación celular de fibroblastos, linfocitos y células del endotelio intestinal. La glutamina y la alanina corresponden a las dos terceras partes del nitrógeno circulante en forma de aminoácidos y en el período postraumático comprenden más del 50% de los aminoácidos liberados por el músculo. En el estado de stress, la glutamina liberada por el músculo es captada por el tracto intestinal donde es convertida en alanina, la cual a su vez es convertida a glucosa por el hígado. En el estado de stress al parecer la glutamina puede reemplazar a la glucosa como fuente de energía. Se han hecho observaciones similares durante la administración de glucocorticoides. Es posible que el uso de la glutamina pueda disminuir el catabolismo de las proteínas en el intestino y pueda prevenir la atrofia vista en los sujetos en ayuno y en individuos alimentados por vía parenteral [2].

La administración de la hormona del crecimiento y la insulina pueden producir efectos anabólicos y bloquean la pérdida de proteínas del cuerpo. La administración de aminoácidos específicos, por ejemplo la glutamina, también puede ser de beneficio [25].

El estado hipermetabólico posterior a la lesión va más allá de un alteración en los niveles hormonales. Al parecer las citocinas también constituyen importantes mediadores de esta respuesta. El papel de estas sustancias no es del todo claro; sin embargo, en coordinación con las hormonas producen todas las manifestaciones de la respuesta metabólica al traumatismo [25].

El aumento de la excreción de nitrógeno después de lesiones también se acompaña de la pérdida urinaria de S, P, K, Mg y creatinina, lo que hace pensar en el desdoblamiento de materiales intracelulares. Los estudios de dilución con radioisótopos apuntan a disminución de la masa celular, no del número de células, como fuente de la proteólisis. Las razones N/S y N/K hace suponer que esta pérdida ocurre principalmente en los músculos. El análisis del contenido de proteínas y la incorporación de aminoácidos marcados con radionúclidos en vísceras y músculos estriados confirman que disminuye la masa de los segundos, mientras no ocurre en tejidos viscerales (hígado y riñones), al contrario de lo que se observa en el ayuno, en el que el desdoblamiento de proteínas viscerales es mucho mayor que el de las musculares [1]. El aumento del nitrógeno urinario y el balance nitrogenado negativo comienza un poco después de las lesiones, alcanza su máximo hacia la primera semana y suelen continuar durante 3-7 semanas. El grado y duración del mencionado balance tiene relación con la gravedad de la lesión en pacientes sometidos a operaciones de elección que tienen un período breve de balance negativo de grado leve y en lesiones térmicas con períodos prolongados de balance nitrogenado negativo de importancia. El grado de este último y de la proteólisis neta también dependen de edad, sexo y estado físico del paciente. Los varones jóvenes y saludables pierden más proteínas que las mujeres o ancianas como respuesta a lesiones, lo que supuestamente se debe a su mayor masa de células corporales. Además, la excreción urinaria de nitrógeno es menor después de una segunda operación, si esta ocurre poco después de la primera, lo que se derivaría de disminución de las reservas proteínicas disponibles, como consecuencia de la primera intervención. El balance nitrogenado negativo se reduce o casi se elimina con la administración de complementos nitrogenados hipercalóricos, por ejemplo, con la nutrición entérica o parenteral. La pérdida proteínica con las lesiones no depende en su totalidad de éstas y es en gran parte una manifestación del ayuno y aumento de las necesidades de precursores de la gluconeogénesis durante períodos de stress [1].

Cicatrización de heridas

Es verdad que sorprende que muchas heridas curen a pesar del balance nitrogenado y de energía negativos, así como la reducción de las concentraciones séricas e históricas de zin, tiamina, riboflavina y vitaminas C y A. Moore denomina "prioridad biológica de la cicatrización" a esta característica que permite la cicatrización, en presencia y ausencia de sustratos abundantes. Se ha dicho que la cicatrización de heridas parece satisfactoria, pero que no es normal ni óptima. Por ejemplo, suelen haber demoras claras en el cierre de incisiones de animales quemados, respecto a los no quemados, además de que el de incisiones cutáneas en roedores con fractura femoral no es satisfactorio como en ausencia de tal fractura. El concepto de prioridad biológica de cicatrización no significa que esta última sea normal en lesionados graves [1].

La prioridad biológica de la cicatrización tampoco implica que tal cicatrización no sea mejorable en lesionados graves. Por ejemplo, las heridas abiertas de gran magnitud como quemaduras, se acompañan de inhibición de la anabolía de compuestos nitrogenados y pueden ocurrir desnutrición proteínica y muerte si no se satisfacen las necesidades de sustratos de las heridas con fuentes exógenas. No está claro si la administración de proteínas solas mejora la cicatrización, más se ha demostrado que reduce el balance nitrogenado negativo. Algunos investigadores también señalan mejoría de la cicatrización con los complementos proteínicos, mientras a otros les ha sido imposible corroborar dichos cambios [1].

METABOLISMO HIDROELECTROLITICO DURANTE LAS LESIONES

Todo traumatismo origina cambios rápidos del volumen extracelular funcional, volumen circulante efectivo, osmolalidad extracelular y composición electrolítica, que resulta en la estimulación del sistema neuroendocrino. A su vez, la respuesta de éste induce alteraciones de las funciones renal y circulatoria encaminadas a mejorar el estado hidrosalino. En última instancia, la gravedad del desequilibrio hidroelectrolítico en lesionados depende en parte del volumen extracelular perdido; capacidad de respuestas neuroendocrina, renal y circulatoria; gravedad de la lesión; calidad y cantidad de soluciones administradas, edad del paciente, enfermedades preexistentes, farmacoterapia concomitante y anestesia empleados [1].

A pesar de las numerosas variables potenciales señaladas, la respuesta a la pérdida del volumen circulante efectivo y electrolitos se puede definir de manera sencilla como un esfuerzo fisiológico coordinado para prevenir pérdidas ulteriores e innecesarias del volumen circulante y reponer el perdida, el primero de estos objetivos conlleva la retención hidrosalina por los riñones, para minimizar la excreción, mientras que el segundo radica en la restauración de la volemia [1].

Casi todas las lesiones agudas se acompañan de cambios del metabolismo hidroelectrolítico, estado acidobásico y función renal. En parte, estas alteraciones surgen por falta de ingestión de agua y electrolitos, además de que con frecuencia los lesionados no perciben la sed sea por sedación, anestesia o lesiones craneoencefálicas. La reducción del volumen circulante efectivo es característica de todas las lesiones, por pérdida sanguínea (hemorragia), hipotonía vascular en la sepsis e insuficiencia del bombeo en el taponamiento cardiaco, y pérdidas extrarrenales excesivas y no repuestas en diarrea, vómitos, drenaje de fístulas o secuestro de líquidos [1]. El secuestro de líquidos en el tercer espacio resulta de alteración de la permeabilidad de los capilares por lesiones, isquemia o inflamación. El líquido presente en dicho espacio tiene la misma composición que el extracelular. Sin embargo el líquido secuestrado en el tercer espacio no se utiliza, por ejemplo, para reponer el volumen circulante efectivo que se pierde durante hemorragias. Por tal razón, el uso de diuréticos para movilizar el líquido en pacientes con edema postoperatorio sin insuficiencia cardiaca congestiva es inútil y puede ser nocivo, ya que origina reducciones adicionales del líquido extracelular funcional e intercambiable y del volumen circulante efectivo, mas no del líquido del tercer espacio. Los componentes del líquido del tercer espacio están en equilibrio dinámico con los del líquido extracelular funcional. Por ejemplo, el líquido y electrolitos del derrame pleural se reciclan de manera constante, por lo que el plasma y antibióticos administrados pasan a formar parte de tal derrame [1].

El volumen de líquido secuestrado en el tercer espacio guarda relación directamente proporcional con la gravedad de la lesión, de modo que operaciones de cirugía menor, como la apendicectomía, se acompañan de secuestro mucho menor que las de cirugía mayor, como la disección retroperitoneal extensa. De igual manera, los traumatismos leves, como una fractura simple de extremidad, originan secuestro de líquido mucho menor que el observado en lesiones de importancia como las quemaduras. El volumen circulante efectivo disminuye hasta el punto de que surge hipotensión en caso de que no pase líquido al espacio extracelular funcional después de su ingreso por las vías bucal e intravenosa [1].

El choque hipotérmico también se acompaña de disminución del volumen extracelular funcional mayor que el derivado de hemorragias o de deshidratación. Se ha comprobado que la recuperación de la sangre derramada sola después de hemorragias hace que se restauren la masa eritrocitaria y volemia normales, pero persiste el déficit extracelular funcional. Esto último puede reponerse con soluciones cristaloides, además de transfusiones. Por tal razón, los pacientes con hemorragia importante deben recibir sangre o paquetes de globulina y solución cristaloides durante la fase de reanimación [1].

Las quemaduras graves originan alteraciones de la permeabilidad de los capilares en los tejidos quemados y, con estos, exudado de plasma y pérdidas de agua por evaporación. También aumenta el flujo de líquido a través de la pared de los capilares en tejidos no quemados, lo que se derivaría de hiponatremia, no de cambios en la permeabilidad de los capilares. La formación de edema ocurre ante todo en las primera 24 horas y es máxima durante las primera ocho. Esta es la razón de que los pacientes con lesiones térmicas deban recibir 50% de las pérdidas de líquido en calculadas en esas primeras ocho horas. En el segundo días se administran soluciones coloidales, para minimizar el edema en los tejidos no quemados [1].

La sepsis produce aumento generalizado de la permeabilidad de los capilares, que incrementa el volumen extracelular total pero con disminución del intercambiable o funcional. Al persistir la sepsis, la desnutrición proteínica causa hiponatremia, que por su parte, intensifica el edema. Por consiguiente, la administración de soluciones coloidales durante la fase inicial de la sepsis, cuando aumenta la permeabilidad de los capilares sin hiponatremia, no es recomendable porque aumentaría más el edema. Una vez que hay hiponatremia, en teoría son inútiles tales soluciones [1].

Retención de sodio y agua

Reabsorción de agua

Las lesiones e hipotensión también se caracterizan por mayor reabsorción de agua. En parte, esto se relaciona con incremento de la del sodio, que va seguida de reabsorción pasiva de agua. Además, la hídrica resulta de la estimulación de la secreción de ADH durante la hipotensión y lesiones por mecanismos osmóticos y no osmóticos (barorreceptores). El incremento de los valores séricos de ADH usualmente dura 3-5 días en lesionados. Por lo general origina retención de agua y oliguria, a menos que se tomen medidas específicas para prevenirlas. Se creía que la oliguria postoperatoria era un fenómeno normal durante las lesiones y que no tenía efectos nocivos específicos. Es indudable que su tolerancia es satisfactoria con muchos tipos de traumatismos quirúrgicos leves o moderados, pero puede ser nociva de dos maneras; la primera, que predispone a la necrosis tubular aguda en traumatizados graves, que tienden a la hipovolemia y la hipotensión, y segunda, que facilita el surgimiento de intoxicación acuosa (hiponatremia grave) a menos que se administren grandes volúmenes de líquidos durante el preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio inmediato. El desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en operados y lesionados es la hiponatremia por soluciones hipotónicas en condiciones que favorecen la retención hidrosalina [1].

La retención de agua por acción de la ADH precisa que el mecanismo de contracorriente funciones de manera normal en el asa de Henle. Si se altera por caídas de la osmolalidad medular, disminuye tal acción y es deficiente la concentración de orina. Por consiguiente, la diuresis normal o aumentada en hipotensos o lesionados no siempre refleja normovolemia. La prevención de la caída del gradiente medular en lesionados requiere garantizar el flujo adecuado de líquido tubular y evitar la reabsorción máxima de sodio en las nefronas proximales. Esto se logra con volúmenes considerables de soluciones de sales, como la Ringer con lactato o la salina normal, en el postoperatorio. Tal régimen puede originar balances positivos de sodio y solutos, además de edema como se señaló. La diuresis no se incrementa con la administración de agua sola durante este período de hipersecreción de la ADH. El volumen de orina depende de la carga de solutos, mientras que la excreción de agua libre solo ocurre cuando hay expansión del líquido extracelular. En otras palabras, el aumento de la carga de solutos y del volumen extracelular permite conservar la diuresis. Esto puede hacer que el paciente esté "edematoso" en el postoperatorio, pero maximiza la protección de la función renal. La eficacia del tratamiento se vigila de manera que se conserve la diuresis en 30 ml/hr o más [1].

La restauración de la normosecreción de ADH está indicada por la excreción urinaria repentina de agua libre y la resolución del edema, que usualmente ocurren en los días tercero a quinto del postoperatorio. Esta es la llamada fase de movilización de líquidos de las lesiones. Se trata de un período que suele durar mucho más cuando hay dolor, hipoxia u otros estímulos de la secreción de ADH. La oliguria e hiponatremia que duran varios días en lesionados no siempre guardan relación con secreción excesiva de ADH. Este último es un diagnóstico que no se puede elaborar hasta descartar otros posibles estímulos de tal secreción [1].

Reabsorción de sodio

La reducción del volumen circulante efectivo y, por lo tanto, de la presión de perfusión renal, origina disminución del volumen de ultrafiltrado glomerular formado; pero la filtración glomerular permanece sin cambio. Esto ocurre gracias a la conservación del flujo sanguíneo renal, proceso que se conoce como autorregulación intrínseca. Se cree que las nefronas detectan el flujo sanguíneo tubular que pasa a través de ellas y alteran la velocidad de filtración glomerular al modificar la presión en los capilares glomerulares, en particular las arteriolas eferentes. Este aumento en la resistencia de las arteriolas eferentes da como resultado un aumento de la fracción de sangre peritubular que penetra en los glomérulos, conservando así el índice de filtración glomerular [1].

El aumento del volumen de sangre filtrada por los glomérulos con relación al que circula por ellos origina un incremento de la presión oncótica de la sangre de los capilares peritubulares que irrigan a los túbulos proximales. Esto se deriva de la impenetrabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas. El aumento de la presión oncótica peritubular provoca mayor transferencia de agua, Na^+ , Cl^- y HCO_3^- del filtrado tubular proximal a la sangre peritubular. El resultado de estos cambios es la disminución de la cantidad de Na^+ , Cl^- y líquido filtrado en el asa de Henle. De esta manera, la actividad del SNS aumentaría directamente el transporte de sodio en los túbulos proximales [1].

La conservación del gradiente osmótico medular normal requiere la llegada de cantidades apropiadas de Na^+ y de Cl^- a las asas de Henle largas, de modo posterior a las lesiones con

frecuencia se presenta caída de la hiperosmolalidad medular. Esta caída suele producir déficit de la capacidad renal para concentrar la orina, ya que el gradiente medular es indispensable para el mecanismo de contracorriente renal y la función normal de la ADH. En consecuencia, es necesaria mayor diuresis para eliminar la misma cantidad de soluto. Este aumento paradójico de la depuración de agua libre por anomalías de solutos en los intersticios internos medulares recibe el nombre de insuficiencia prerrenal paradójica y se ha mencionado en la génesis de insuficiencia renal no oligúrica [1].

El aumento de la fracción de filtración se acompaña de redistribución del flujo sanguíneo, de los glomérulos de las nefronas corticales superficiales a los de la región yuxtamedular, lo que aumenta todavía más la reabsorción de sodio. La capacidad de las nefronas yuxtamedulares de incrementar de modo ulterior la reabsorción de sodio guarda relación con las asas de Henle de estas nefronas, mucho más largas por comparación con sus similares del área cortical superficial. La capacidad de las asas de Henle para reabsorber Na^+ depende de la presencia de Cl^- , dado que tal reabsorción ocurre de maneja pasiva en estas estructuras después de la reabsorción activa del cloruro. El aumento de la fracción de filtración consecuente a la caída de la presión de perfusión renal aumenta el transporte de Na^+ y Cl^- al líquido peritubular. Como resultado, la cantidad de cloro en el asa de Henle es baja después de lesiones y llegan grandes cantidades de sodio a los túbulos distales. A su vez, el aumento de la cantidad de sodio en éstos produce secreción de K^+ y alcalosis metabólica cuando se reabsorbe sodio y se excretan H^+ y K^+ , proceso que se intensifica con la hipersecreción de aldosterona que acompañan a la hipovolemia y lesiones. A la inversa, si la cantidad de sodio que llega a los túbulos distales es deficiente por disminución notable de la filtración glomerular, no se excreta potasio ni siquiera en presencia de aldosterona, y surgen hipercaliemia y acidosis metabólica [1].

La retención de sodio es un signo cardinal de las lesiones que resulta en parte de la hipersecreción de corticosteroide y aldosterona. También es claro que cuando mayor sea la carga de sodio que recibe el paciente en el postoperatorio, tanto mayor es la cantidad que retiene. En otras palabras, ésta depende de la carga de sodio, más que la magnitud de la lesión. La retención en lesionados no se explica solo con base en la hipersecreción de aldosterona y cortisol, dado que el balance positivo del elemento persiste después de la restauración de las concentraciones normales de estas hormonas. Se sabe que otros factores contribuyen a tal balance, a saber, aumento de la fracción de filtración glomerular y de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, además del mayor flujo sanguíneo en las nefronas yuxtglomerulares [1].

Alcalosis

El aumento de la cantidad de sodio que llega a los túbulos distales en parte causa de la alcalosis metabólica que por lo general acompaña a las lesiones. Otros autores señalan que la alcalosis respiratoria es el desequilibrio ácido-básico más frecuente en pacientes con lesiones leves o moderadas cuyo estado no se deteriora hasta las descompensación renal, circulatoria o pulmonar. En estos estudios realizados, 64% de 105 operados tuvieron alcalosis al menos en una de las mediciones postoperatorias. Es importante prevenir la alcalosis grave en pacientes quirúrgicos a causa de sus posibles riesgos, entre estos se cuenta con la hipoxia hística por el efecto de la alcalosis sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina, además de la hipocaliemia y cambios del tono vasomotor, como la vasoconstricción cerebral que acompaña a la alcalosis respiratoria.

Acidosis

El desequilibrio ácido-básico más frecuente en lesionados graves o quienes sufren descompensaciones graves de los pulmones o en la circulación renal es la acidosis metabólica o respiratoria. El choque ocupa el primer lugar entre las causas de acidosis en lesionados. La acidosis metabólica resulta de hipoperfusión de los tejidos y del metabolismo anaerobio, en vez de causarlos. También puede aparecer en pacientes con acidosis respiratoria si ocurre hipoventilación repentina, con la que no se amortigua el aumento de la lactacidemia que acompaña a la alcalosis respiratoria. La acidosis tiene efectos de importancia en el sistema cardiovascular, como disminución de la contractilidad miocárdica y de la respuesta del miocardio y vasculatura periférica a las catecolaminas, así como predisposición a las arritmias cardíacas [1].

Cuadros clínicos postoperatorios

Los cuadros clínicos más frecuentes que pueden presentarse posterior a traumatismos son dos. El primero consiste en hiponatremia por dilución leve o moderada con hipercalemia, la cual resulta principalmente de secreción de ADH y sobrehidratación por líquidos sin solutos. Los valores de K^+ pueden ser hasta cierto punto altos, ya que este elemento sale de las células como consecuencia de la catabolia inducida por el ayuno y los corticosteroides, se administra en sangre con elevado contenido de potasio, se absorbe de la sangre que queda en cavidad peritoneal o heridas y no se excreta satisfactoriamente a raíz de la disminución del flujo sanguíneo normal [1].

La hiponatremia e hipercalemia empeoran si hay traumatismos graves o infección prolongada, así como en el caso de que el paciente haya sufrido una enfermedad consuntiva o desgastante crónica antes de la operación. Otros factores que agravan la respuesta son el ayuno que, como se señaló, puede producir hiponatremia por natriuresis; la insuficiencia renal preexistente, y transporte considerable de sodio al medio intracelular con los traumatismos graves y episodios de hipotensión, que deterioran aún más la función renal. Por tanto, la administración postoperatoria de sodio suele requerirse en cardiópatas, aunque es factible que éstos tengan aumento de los volúmenes totales corporales de sodio y agua [1].

Los cambios citados se previenen o minimizan con la administración de soluciones de NaCl en el preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, así como la reposición de las pérdidas de líquidos en el tercer espacio con solución salina normal. La administración de potasio se debe evitar, a menos que haya pérdidas inusuales del elemento o caída de su concentración sérica [1].

El segundo cuadro clínico es la alcalosis relacionada con hipocaliemia, que se identifica de manera clásica en pacientes con obstrucción por úlcera duodenal o aspiración nasogástrica continua, así como en lactantes con estenosis pilórica hipertrófica y vómito en proyectil. La alcalosis por pérdida de hidrogeniones del estómago y la deshidratación por pérdida de agua provocan excreción considerable de K^+ en orina, dado que la reabsorción de Na^+ en los túbulos distales ocurre principalmente a cambio de H^+ , no de HCO_3^- . Las grandes cantidades de Cl^- que se pierden en el jugo gástrico y la capacidad de los riñones para la reabsorción de Na^+ en los túbulos proximales hace que llegue una gran cantidad de éste a los túbulos distales, para su reabsorción. En virtud de esto último y de la hipersecreción de aldosterona, ocurre la situación paradójica de que se excreta orina ácida a raíz del intercambio de sodio por hidrogeniones [1]. El cuadro empeora con el ayuno, administración de soluciones intravenosas que no contengan Cl^- ni K^+ , diuréticos de asa u otros que tengan acción de los túbulos proximales, corticosteroides, diarrea, fistulas, alcalosis hiperventilatoria, hipocaliemia o administración de $NaHCO_3$. Estos cambios pueden desaparecer con la administración de cloruro, dado que sin él continúan la llegada de sodio a los túbulos distales y la excreción de potasio y bicarbonato [1].

Reposición de la volemia

La reposición de la volemia se logra con líquidos exógenos o endógenos. Su reposición con los exógenos es la administración por vía intravenosa, en cuyo caso el aumento de la volemia es directo, o por vía oral, circunstancia en la que el incremento es indirecto y está mediado por la absorción intestinal. La restitución endógena de la volemia comprende el movimiento de líquido de los espacios intersticial e intracelular al intravascular. Se puede considerar que este proceso ocurre en dos fases, que se superponen: la primera es el movimiento de líquido esencialmente sin proteínas del espacio intersticial al plasma, mientras el segundo comprende la restitución de las proteínas plasmáticas, lo que a su vez media el movimiento del líquido adicional del espacio intersticial al vascular [1].

La caída de la presión de los capilares media el movimiento neto de líquidos y proteínas del espacio intersticial al vascular. Tal disminución se inicia con la hipotensión y se intensifica con la vasoconstricción simpática refleja. Al disminuir la presión hidrostática de los capilares, se modifica el flujo de equilibrio dinámico de líquido que describe la hipótesis de Starling sobre el equilibrio de los capilares. Esto resulta en movimiento neto de líquido hacia el lecho capilar y restauración de 20-50% de la volemia perdida. Dado que el líquido movilizado no contiene proteínas, también disminuyen las presiones oncótica, coloidal e hidrostática intersticiales, lo que origina un nuevo estado de equilibrio dinámico, en que no puede ocurrir movimiento adicional del líquido hacia el espacio vascular [1].

El movimiento ulterior del líquido y, en última instancia, la restitución completa de la volemia, depende del paso de proteínas del espacio intersticial al vascular. Los cambios resultantes, de aumento de la presión oncótica capilar y disminución de la intersticial, median el paso del líquido de las células al lecho capilar por intermedio del espacio intersticial. Las proteínas que participan en este proceso son ante todo las albúminas. Estas se derivan del espacio intersticial mismo, dado que la restitución de la volemia se completa en casi 24 horas, mientras que la síntesis de albúmina requiere menos de 48 horas. El movimiento de albumina y otras proteínas del espacio intersticial al capilar ocurriría por los vasos linfáticos u orificios de la membrana capilar. Para que sea eficaz, es necesario que aumente la presión intersticial. Esto ocurre por incremento del volumen intersticial, dado que el espacio del intersticio es fija. Dicho aumento no puede provenir de la volemia, que está disminuida. El agua sale de las células solo con el gradiente osmótico. De tal suerte, que es necesario que haya este gradiente para que aumente el volumen del líquido intersticial [1].

Al parecer, un aumento de la osmolalidad intersticial, mediado por hormonas regula el movimiento de agua del espacio intracelular al intersticial. La osmolalidad sérica se incrementa con prontitud después de hemorragias y se correlaciona con la velocidad y gravedad de éstas, así como la gravedad de la lesión. El aumento de los valores de cortisol es necesario, pero no suficiente para provocar el incremento de la osmolalidad. Se requieren un factor suprarrenal (probablemente catecolaminas), otro hipofisiario (quizá ADH) y glucagon. Los solutos, ante todo de origen hepático, son glucosa, fosfato, lactato y piruvato. La membrana capilar es hasta cierto punto permeable a éstas moléculas, mientras que la plasmática es relativamente impermeable a ellas, de modo que se crea un gradiente osmótico entre el espacio intersticial y las células, que provoca el paso del líquido del medio intracelular al extracelular. A su vez, el aumento del volumen extracelular origina mayor presión intersticial, lo que permite el paso de proteínas por la membrana de los capilares a los linfáticos. Al parecer, el aumento de osmolalidad también contribuye a la fase de llenado transcapilar, dado que la mayor presión intersticial requiere movimiento de agua al espacio vascular para que se conserve el equilibrio entre el espacio intersticial y los capilares [1].

El estado nutricional tiene importancia en la hiperosmolalidad observada después de las hemorragias. La hiperglucemia es menor y el aumento de la osmolalidad plasmática es más lento en animales sometidos a ayuno, en comparación con los alimentados. En consecuencia, la capacidad de reposición de la volemia en los segundos es mayor que en los primeros. Esta diferencia supuestamente se debe a la depleción de las reservas hepáticas de glucógeno durante el ayuno, dado que se elimina con la administración de soluciones hiperosmolares de glucosa en animales sometidos a ayuno [1].

Se predecía que cuanto mayor es la glucemia, más favorable la respuesta. Tal hipótesis contrarresta con estudios realizados en víctimas de conflictos bélicos, en los que se ha relacionado a la hiperglucemia con una mortalidad más alta. Es importante, tener en mente que los cambios descritos resultan de aumento de la producción hepática de solutos y su aporte subsecuente al líquido intersticial que llega a los músculos estriados. Los cambios de las concentraciones plasmáticas de solutos son menores si la perfusión muscular es adecuada, respecto a que si su disminución se debe a vasoconstricción intensa. La hiperglucemia muy intensa se puede derivar de hipoperfusión de los tejidos, más que a la producción exagerada de glucosa. En esta situación, la reanimación se dificultaría de manera notable y cabría esperar aumento de la mortalidad. La segunda fase de la reposición volumétrica es necesaria en toda hemorragia, pero si ésta es abundante (más del 35% de la volemia), aquélla no es mayor que en hemorragias moderadas del 10%. Este dato se correlaciona con la disminución del potencial transmembrana, edema celular y, tarde o temprano, muerte de células [1].

Después de la disminución de volumen circulante leve se inician muy diversas respuestas. En primer lugar, los presorreceptores de la arteria carótida y el cayado aórtico y los barorreceptores de la pared de la aurícula izquierda envían señales aferentes por mecanismos nerviosos. Estos estímulos al final estimulan la liberación de aldosterona y vasopresina (hormona antidiurética). Esta última también reacciona a la osmorregulación, por lo que pequeñas alteraciones de la tonicidad del plasma estimulan la liberación de ADH por la neurohipófisis. Otros estímulos aferentes relacionados con el propio traumatismo, como el dolor, también estimulan la secreción de ADH, en tanto que el alcohol la bloquea. La vasopresina actúa directamente en los túbulos renales y permite la difusión pasiva de agua por el gradiente osmótico a través de las células y al interior del vaso peritubular; en la clínica esta acción se manifiesta por retención de líquido. La administración de agua en estas circunstancias produce hipotonicidad en vez de reducir la liberación de ADH por medio de un

circuito de retroalimentación normal. Tal hipotonicidad suele observarse después de una operación planeada, y en parte depende de los estímulos aferentes de la propia técnica y de la reducción isotónica de volumen, lo cual estimula la síntesis de vasopresina [3].

La aldosterona es liberada por uno de varios mecanismos. En primer lugar, el descenso de la presión diferencial (del pulso) estimula al aparato yuxtaglomerular del riñón y activa el sistema de renina-angiotensina, que constituye el principal controlador del volumen extracelular, por medio de la regulación de la producción de aldosterona. Esta última hormona tiene efecto directo en el túbulo renal para reabsorber sodio, y en consecuencia, para conservar agua. Además, los estímulos aferentes hacen que se sintetice hormona adrenocorticotrópica, que interviene en forma poco importante en la regulación de la liberación de aldosterona. La mayor secreción de aldosterona después de la pérdida de volumen es fundamental para conservar y restaurar el volumen plasmático [3].

Además de las respuestas hormonales a la pérdida de líquido, hay un desplazamiento notable de líquido a través de los lechos capilares y de ahí a la corriente sanguínea. Este fenómeno de llenado reduce la concentración de eritrocitos (a juzgar por el hematocrito) y puede ocasionar que la concentración de proteínas séricas disminuya ligeramente. El llenado transcapilar es estimulado por una pérdida incluso de 15 a 20% del volumen sanguíneo y, junto con otros mecanismos, requiere unas 24 horas para restaurar el volumen de sangre [3].

Además de la hemorragia, la reducción volumétrica puede ocurrir por otros mecanismos. Puede haber pérdida hídrica de agua por vómitos, diarrea, fístula pancreática, pérdida no controlada de una ileostomía u obstrucción intestinal. En esos casos hay pérdida mínima de la masa eritrocítica, pero a menudo disminuye la tonicidad como consecuencia de la movilización del agua celular, que carece relativamente de sodio. Si los cambios osmóticos en el plasma son intensos, las alteraciones de electrolitos plasmáticos son muy diferentes de las que ocurren con una disminución volumétrica isotónica, como en la hemorragia mínima o moderada [3].

Las pérdidas hídricas también pueden ser consecuencia a la pérdida excesiva de agua por piel y pulmones, en cuyo caso no hay pérdida concomitante de sodio. Dicha deshidratación intensa es característica de la exposición al calor, pero también puede ocurrir en casos de disfunción renal aguda, diarrea causada por la administración de alimentos por sonda, cetoacidosis diabética y deshidratación simple. Estos estados se caracterizan por incremento del sodio sérico (hipernatremia) y, por tanto, de la tonicidad del plasma [3].

IMPLICACIONES ANESTESICAS

El anestesiólogo debe lidiar diariamente con las consecuencias de la respuesta corporal al stress. Esta respuesta se manifiesta no solo durante y después de la cirugía sino que con frecuencia se presenta desde antes de la cirugía. Antes de la operación muchos pacientes tienen elevación en los niveles de catecolaminas debido al miedo y la ansiedad. La medicación prequirúrgica tiene la finalidad de disminuir esta ansiedad. Algunos pacientes pueden estar en un estado de stress crónico debido al stress psicológico originado por la ansiedad sobre de enfermedad, además de que otros pueden estar sometidos a stress fisiológico crónico debido a los efectos metabólicos secundarios a su patología. El efecto del stress crónico psicológico en los sistemas endocrino e inmunológico están siendo estudiados actualmente. Existe evidencia de que la ansiedad crónica puede resultar en supresión del sistema inmune y en alteración en la respuesta del eje neuroendocrino. El efecto del stress psicológico y fisiológico en la evolución de la anestesia y cirugía debe ser investigado con más detalle [2].

Otro aspecto de la respuesta al stress quirúrgico son los cambios mayores en la ventilación y la función cardiovascular. Estudios en voluntarios normales a los que se administró cortisol, glucagon y adrenalina, presentaron un efecto sinérgico de las tres hormonas sobre la ventilación por minuto y la presión arterial. Se tiene evidencia de que después de las cirugías comúnmente se presenta un incremento en la frecuencia cardíaca y respiratoria. Esto es de especial importancia en los pacientes con función cardíaca y pulmonar deterioradas que pueden ser incapaces de tolerar estas demandas. En estos casos es importante que se modifiquen los efectos de stress, por ejemplo usando bloqueadores β -adrenérgicos para disminuir la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Es frecuente que se requieran grandes dosis de bloqueadores para contrarrestar el incremento de las catecolaminas circulantes [2]. Los anestesiólogos también deben reconocer los efectos de la anestesia sobre la respuesta al stress. Se ha mencionado previamente que la anestesia epidural puede suprimir en forma importante el incremento de muchas de las hormonas del stress [2,5]. La mayoría de estos

estudios han sido realizados en pacientes sometidos a cirugía abdominal baja (histerectomía) o cirugías de extremidades inferiores. Es interesante notar que algunas respuestas, esencialmente glucagon e insulina no se afectan. La anestesia epidural es incapaz de atenuar la respuesta a la cirugía de abdomen superior. Esto parece ser debido a la incapacidad de este tipo de anestesia de bloquear todas las señales nerviosas provenientes del abdomen superior. La anestesia subaracnoidea tiene efectos similares que la anestesia epidural. Los agentes anestésicos inhalatorios, en general, son incapaces de suprimir las respuestas al stress. Sin embargo, estudios en los que se utilizaron altas dosis de opioides, por ejemplo 4 mg/kg de morfina o 100 µg/kg de fentanil, han demostrado una disminución acentuada en la respuesta hormonal a la cirugía (cortisol, GH, aldosterona, β-endorfinas y vasopresina). Se supone que la incapacidad de los anestésicos para bloquear todas las respuestas hormonales puede ser debida a una gran cantidad de factores. Estos incluyen la incapacidad de la anestesia epidural para bloquear todos los impulsos aferentes y la posibilidad de que participen los mediadores locales (del sitio de la lesión) liberados (por ejemplo IL-1) El uso de anestésicos para alterar la respuesta a la cirugía tiene que ser estudiado [2].

APOYO NUTRICIONAL A LOS PACIENTES DURANTE LA RESPUESTA METABOLICA AL TRAUMA

En los pacientes con cirugía no complicada y trauma leve o moderado los cambios metabólicos son menores y autolimitados. En tales condiciones no hay necesidad de soporte nutricional. Por el contrario, los pacientes con cirugía complicada o trauma mayor tienen una respuesta metabólica extensa, la cual puede ser muy prolongada. Esto da como resultado cambios metabólicos importantes y sostenidos lo que se traduce en catabolismo extenso y pérdida progresiva de la masa celular. Esto último es amplificado por la disminución de la capacidad del cuerpo para adaptarse al ayuno y por la resistencia relativa del organismo al soporte nutricional que se presentan comúnmente en pacientes con cirugía complicada o con trauma mayor [5]. La presencia de complicaciones postoperatorias representa un factor de stress adicional para los paciente y conlleva en muchas ocasiones un estado de desnutrición secundario. Debido a lo anterior es necesario iniciar con apoyo nutricional cuando se sospeche que ayuno va a tener más de una semana de duración. Considerando el bajo riesgo de complicaciones infecciosas y el bajo costo del aporte nutricional, la alimentación enteral debe ser iniciada tan pronto como sea posible. Por otro lado, el apoyo nutricional es una parte importante del manejo postoperatorio de los pacientes sépticos. Este debe ser iniciado cuando se corrija la fase inicial de descompensación hemodinámica [26].

Las valoraciones de las necesidades calóricas con las fórmulas estándares a menudo conducen a un manejo nutricional inadecuado. Es por esto que los requerimientos energéticos deben ser calculados siempre en base a la calorimetría indirecta si se dispone de este procedimiento [26].

En el caso de insuficiencia respiratoria aguda se debe tener mucho cuidado al calcular el apoyo nutricional, ya que los carbohidratos pueden incrementar la producción de CO₂ y los lípidos pueden empeorar la hipoxemia. En caso de insuficiencia renal aguda postoperatoria el manejo funcional es facilitado por las técnicas de hemofiltración continua que permiten un aporte de nutrientes sin límites [26].

A pesar de que la barrera mucosa se encuentra dañada después de la hemorragia, aún no se esclarece el hecho que si esto se encuentra asociado a una disfunción de dicha barrera. Experimentalmente se ha comprobado que se presenta una disminución de la absorción de lípidos después del choque hemorrágico, a pesar de la reanimación; lo cual es debido en parte a la disminución de los mecanismos de captación de los enterocitos [27].

Los trastornos en el metabolismo presentes son un dificultad para diseñar un régimen de soporte nutricional. Debe considerarse para el aporte nutricional que se realizará una aplicación de sustratos exógenos para un sistema alterado de utilización de los sustratos endógenos, es por eso que los pacientes lesionados y sépticos no responden a los nutrientes de la misma manera que los pacientes en ayuno o con problemas de la absorción. La administración de glucosa en los sujetos en ayuno disminuye la gluconeogénesis y la lipólisis en el mismo grado. Por lo tanto, en el estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo durante el stress, con alteración en tolerancia en la glucosa, la administración de carbohidratos debería ser

aprovechada al máximo. Sin embargo, administrando pequeñas cantidades de calorías derivadas de glucosa se puede lograr algún grado en el ahorro de proteínas (por la estimulación de la secreción de la insulina -hormona anabólica-) y disminución de la gluconeogénesis; y administrando gran cantidad de glucosa estos procesos deberían ser abolidos definitivamente. El exceso de glucosa es metabolizado en bióxido de carbono y convertido en glucógeno pero no es convertido rápidamente en grasa debido al bloqueo en la lipogénesis. La administrados de grandes cantidades de glucosa en estos pacientes puede resultar en aumentos mayores en el gasto de energía asociados con incrementos adicionales en la noradrenalina. Este incremento en el índice metabólico (consumo de oxígeno) acompañado de incremento en la producción de bióxido de carbono requiere aumentos en la ventilación por minuto. Es por eso que se recomienda limitar la administración de glucosa en estos pacientes a menos de $6 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$. Esta incapacidad del organismo en la utilización de glucosa ha generado interés en el estudios de otros carbohidratos: fructosa, xilitol y glicerol [2].

Se ha comprobado que la administración de glucosa disminuye las pérdidas de nitrógeno y de 3-metil-histidina en pacientes lesionados; sin embargo este efecto se mantiene solo durante las primeras horas de la infusión y posteriormente desaparece [28].

Aunque la energía se puede derivar de carbohidratos, proteínas o lípidos, después de las lesiones son escasas las reservas disponibles de carbohidratos, se reduce en forma parcial o total el ingreso nutricional de carbohidratos y proteínas, persiste la necesidad de glucosa en los tejidos que depende de eso y la degradación de proteínas como fuente de energía requiere disminución o interrupción de algunas funciones corporales. A raíz de estos factores, la fuente principal de energía en lesionados son los lípidos. También hay datos indicativos de que la dependencia respecto de los lípidos con las lesiones sépticas es mayor que la observada con otras lesiones. Estos datos apoyan el empleo de lípidos en la nutrición parenteral [1]. Las emulsiones de grasa conteniendo triglicéridos de cadena larga pueden ser utilizadas para la administración intravenosa. En la mayoría de los pacientes estos son rápidamente oxidados y eliminados del plasma. Sin embargo, en una pequeña cantidad de pacientes con sepsis severa son incapaces de realizar un adecuado aclaramiento y oxidación de la grasa [2]. Las emulsiones de lípidos pueden ser usadas con seguridad si las concentraciones de triglicéridos permanecen por debajo de 4 gr/lit^{-1} durante la administración y menor de 2 gr/lit^{-1} entre la administración [26].

La administración de proteínas en pacientes con stress es un aspecto importante del soporte nutricional. Es necesario proporcionar una cantidad adecuada de calorías no proteicas, por ejemplo: lípidos y carbohidratos, para que la administración de aminoácidos pueda ser usada como sustrato para la síntesis de proteínas en lugar de sustrato de energía. El estado catabólico encontrado en los pacientes quemados, traumatizados y sépticos daña en forma importante la utilización del nitrógeno exógeno. Es por eso que el objetivo de administrar nitrógeno exógeno y soporte nutricional a estos pacientes es disminuir las pérdidas de nitrógeno. Esto ha despertado gran interés en determinar la cantidad óptima de calorías no proteica para mejorar la captación de nitrógeno, la cantidad de proteínas requeridas y el tipo de proteínas requeridas. Existe mucha controversia sobre el uso de soluciones con aminoácidos de cadena ramificada para mejorar el balance de nitrógeno. Algunos estudios han demostrado que existe mejor retención de nitrógeno con las soluciones con aminoácidos de cadena ramificada que con los otros tipos de soluciones. En un estudio con la solución de cadena ramificada no se demostró mejoría en la evolución. Actualmente se encuentra en investigación el modificar la composición de las soluciones de aminoácidos para mejorar la retención de nitrógeno [2]. Cabe mencionar que las soluciones que contienen solamente aminoácidos esenciales no son recomendadas [26].

Estudios realizados para valorar los efectos de la nutrición parenteral total después del trauma abdominal mayor indican que no se presentan cambios en el peso corporal total con la utilización de este tipo de alimentación. El balance nitrogenado también aumenta considerablemente con el uso de la nutrición parenteral total y se presenta aumento de la albúmina sérica, prealbúmina, fibroconectina y transferrina. La glucosa sanguínea, el colesterol y los triglicéridos se encontraron dentro de rangos normales. No se detectaron complicaciones relacionadas con la utilización de la nutrición parenteral total en este tipo de pacientes [29].

En base a estos estudios se ha concluido que la nutrición parenteral total puede jugar un papel importante y efectivo en el tratamiento de los paciente con trauma abdominal severo [29]. Si embargo, otros autores señalan que la nutrición parenteral total no previene los cambios

metabólicos que se presentan en los pacientes quirúrgicos y que la nutrición enteral temprana puede mejorar la respuesta metabólica y endocrina de estos pacientes [5].

METODOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

Los pacientes deben ser evaluados y las prioridades de tratamiento deben ser establecidas en base a sus lesiones y la estabilidad de los signos vitales, además del mecanismo de producción del traumatismo. En las lesiones graves, que implican un estado de emergencia, se debe seguir una secuencia lógica de prioridades de tratamiento. Las funciones vitales del paciente deben ser evaluadas en forma rápida y eficiente. El manejo del paciente debe consistir en una evaluación primaria rápida, seguida de la aplicación de medidas encaminadas a la restauración de las funciones vitales, posteriormente de una valoración secundaria más detallada y, finalmente, la iniciación del cuidado definitivo [30].

Durante el estudio primario del paciente, se deben identificar las condiciones que amenazan la vida y su manejo se debe iniciar en forma simultánea. Según lo establecido por el Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos para realizar la valoración inicial del paciente se puede seguir el ABCs (por sus siglas en inglés):

- A. Vías aéreas permeables con control de la columna cervical (Airway maintenance)
- B. Respiración (Breathing)
- C. Circulación con control de hemorragias (Circulation)
- D. Estado neurológico (Disability)
- E. Desvestir completamente al paciente para su examen (Exposure) [30]

Después de la valoración inicial del paciente se debe iniciar la fase de reanimación con el manejo del choque. Hay que prestar atención nuevamente a la respiración del paciente y al control de la hemorragia. Las condiciones que amenazan la vida que fueron identificadas en el examen primario deben ser valoradas en forma constante, al mismo tiempo que se continúa su manejo. Se debe asegurar un metabolismo tisular aerobio por medio de la perfusión de todos los tejidos con glóbulos rojos bien oxigenados. Se tiene que iniciar la reposición del volumen sanguíneo con soluciones cristaloides o con sangre, así como otras modalidades de la terapia del choque. Cuando no está contraindicado, deben colocarse sonda de foley y sonda nasogástrica [30].

Una vez que se ha completado la valoración inicial y se ha iniciado el manejo del estado de choque y de otras condiciones que amenacen la vida se debe realizar una segunda revisión al paciente [30].

Esta segunda revisión en un examen minucioso del paciente desde la cabeza hasta los dedos del pie, que incluye toma de los signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura). En esta evaluación minuciosa se deben utilizar las técnicas de inspección, palpación y auscultación. Cada región del cuerpo es examinada individualmente. El estetoscopio debe ser colocado en todas las cavidades corporales y vísceras mayores. Se deben palpar las deformaciones óseas y otras anomalías. Un examen neurológico, que incluya la escala de Glasgow, debe complementar esta evaluación [30].

Procedimientos especiales de diagnóstico para la evaluación del paciente deber realizarse en esta fase, como punción peritoneal, evaluación radiológica y estudios de laboratorio. La valoración de los ojos, nariz, orejas, boca, recto y pelvis no deben ser olvidadas [30].

La metodología diagnóstica utilizada en el estudio de los pacientes sometidos a stress dependerá del tipo y extensión del trauma sufrido. Sin embargo a continuación mencionaremos algunas de las nuevas técnicas y tendencias para la valoración de estos pacientes.

Las lesiones a los compartimentos del corazón y mediastino son una de las principales causas de muerte traumática. La supervivencia de estos pacientes depende por completo de la capacidad de los médicos para sospechar de este tipo de lesiones y manejar a los pacientes con trauma torácico. Entre las lesiones que deben ser consideradas en los casos de traumatismo torácico se incluyen esofágicas, diafragmáticas, traqueales y bronquiales [31].

Se ha comprobado que el ecocardiograma transesofágico ha mostrado ser superior al ecocardiograma transtorácico en la evaluación del corazón en los pacientes con traumatismos de tórax [33].

Por otro lado, el uso de la laparoscopia diagnóstica ha significado una disminución en la realización de laparatomías no terapéuticas asociadas con el trauma abdominal penetrante. La

capacidad de hacer operaciones a través de endocánulas, aunado a la aparición de nuevo instrumental, han incrementado la eficacia de este método diagnóstico y terapéutico [33]. Además, la toracoscopia ha demostrado recientemente que es capaz de evacuar hemotórax, drenar empiemas y llegar hasta cavidad pleural [33]. Durante los últimos años se ha incrementado el uso de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico del traumatismo musculoesquelético, lo cual ha mejorado la capacidad para el manejo de estos pacientes [32]. Por último se puede iniciar ya la fase de manejo definitivo. En este momento se incluyen todas las técnicas de manejo necesarias, incluyendo la estabilización de fracturas y las intervenciones quirúrgicas, si estas se requieren, así como la estabilización del paciente para su traslado a otros niveles de atención médica [30]. La omisión de algunos de estos pasos durante la evaluación o el tratamiento de los pacientes lesionados puede resultar en una muerte o secuela [30].

Apoyo nutricional y hormonas anabólicas

El papel de la dieta exógena como apoyo durante las enfermedades críticas o durante el traumatismo severo continúa siendo un área de especial interés. El objetivo principal del soporte nutricional en los pacientes traumatizados es incrementar el anabolismo de proteínas y minimizar el catabolismo de la masa muscular. Sin embargo, el soporte nutricional exógeno tiene una influencia limitada sobre la pérdida de masa corporal en la lesión aguda. Se han realizado intentos encaminados a disminuir primeramente la lisis de proteínas musculares y, al mismo tiempo, estimular la síntesis de éstas. Las técnicas actuales de nutrición intravenosa pueden prevenir únicamente la lisis de proteínas pero no son capaces de estimular la síntesis o la acumulación de éstas en forma significativa cuando se utiliza por períodos cortos de tiempo. La adición de potentes estimulantes anabólicos durante la terapia nutricional intensiva parece ser un coadyuvante para la disminución al máximo de la pérdida de masa muscular y esto se vuelve especialmente significativo durante la primera semana posterior a la lesión [34]. Los agentes hormonales con efectos anabólicos son teóricamente capaces de contrarrestar los efectos adversos de la respuesta metabólica al trauma y de actuar en forma sinérgica con el apoyo nutricional para la recuperación de estos pacientes. Las hormonas con poder anabólico elevado incluyen la hormona del crecimiento (GH), insulina, factor de crecimiento insulinoide y la testosterona. Otras hormonas y sustancias relacionadas también favorecen el metabolismo al modificar el efecto catabólico de las enfermedades (anticitocinas, agonistas β -adrenérgicos), al promover la absorción intestinal de sustratos o al estimular el crecimiento epitelial [35]. Algunas terapias coadyuvantes que se han utilizado para mejorar el balance nitrogenado incluyen a las hormonas esteroideas, dosis farmacológicas de insulina, administración de α -cetoglutarato u ornitina, aminoácidos de cadena ramificada, dipéptidos y glutamina. La administración de hormonas del crecimiento también ha sido muy utilizada [34]. Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento incluyen estimulación de conservación de proteínas y estimulación de la lipólisis y la oxidación de las grasas. Se han reportado disminución de los niveles de hormona del crecimiento durante la fase hipermetabólica y altamente catabólica de la lesión y que la administración de esta hormona puede ser de beneficio. En el período posterior a la lesión la administración de la hormona recombinante del crecimiento (rGH) es bien tolerada y mejora la retención de nitrógeno. No se conoce bien el mecanismo por el cual mejora el balance del nitrógeno [34]. La administración de rGH favorece la preservación de la integridad de la masa muscular y de varias funciones del organismo. Es por esto que esta hormona puede mejorar la respuesta postoperatoria y disminuye el tiempo de estancia hospitalaria [35]. Un estudio realizado en niños con quemaduras severas demostró los beneficios de la administración de esta hormona al disminuir el tiempo de estancia hospitalaria al mejorar el tiempo de cicatrización después de la aplicación de injertos. El factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) estimula las defensas del huésped y disminuye el índice de infecciones. La rGH potencia el efecto ahorrador de nitrógeno de la IGF-I y al mismo tiempo disminuye la hipoglucemia producida inducida por esta misma sustancia [35]. Una combinación de los diferentes factores anabólicos puede ser virtualmente eficiente en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, el costo de estos tratamientos es virtualmente elevado para su aplicación rutinaria [35].

Además de la administración de GH se ha demostrado que el catabolismo postoperatorio de las proteínas puede ser disminuido con la administración del decanoato de nandrolona o sus derivados [35].

El mecanismo por el cual la rGH induce anabolismo proteínico puede incluir efectos directos que involucran a mediadores hormonales endógenos. Muchos de los efectos de la hormona del crecimiento en los tejidos corporales son mediados por la estimulación de la síntesis endógena de IGF-1. A pesar de que la alimentación intravenosa incrementa los niveles séricos de IGF-1, se ha comprobado que la administración simultánea de este tipo de alimentación y rGH incrementa al doble dichos valores séricos. La insulina también puede constituir un mediador anabólico importante. La hormona del crecimiento induce elevaciones en la concentración de esta hormona pudiendo mejorar la utilización de la glucosa después de los traumatismos, proveyendo así de los nutrientes esenciales para la reparación tisular [34].

Los efectos anabólicos y en el metabolismo de las proteínas de la hormona del crecimiento son mediados principalmente por la IGF-I. La desnutrición y el estado catabólico dan como resultado una elevación de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento y una disminución de los niveles de IGF-I. Datos experimentales sugieren que la administración de IGF-I exógena puede disminuir o revertir el catabolismo presente durante la respuesta metabólica al trauma [36].

Estudios experimentales han demostrado que el tratamiento con GH combinada con IGF-I es más efectivo para promover la recuperación del peso corporal en forma más rápida y completa después de la desnutrición, si se compara con el tratamiento utilizando GH o IGF-I por separado [37].

Preservación de la gluconeogénesis

Se han observado alteraciones en la concentración intracelular de calcio y en el metabolismo del calcio durante una gran variedad de lesiones. No se ha precisado con exactitud el mecanismo por el cual actúan los bloqueadores de los canales de calcio, pero se ha demostrado que este tipo de medicamentos aumenta la cantidad de este ion en el interior de la células [24].

Durante el curso del choque se presenta un incremento en las concentraciones sanguíneas de catecolaminas. La estimulación adrenérgica puede incrementar a su vez los niveles de calcio intracelular, ya sea por su movilización desde el retículo endoplásmico o por aumento del flujo de este ion a través de la membrana plasmática. Este último mecanismo puede ser importante para mantener las concentraciones de calcio elevadas y las respuestas celulares dependientes de este ion como la gluconeogénesis. El calcio liberado por el retículo endoplásmico sirve como mensajero intracelular para los procesos metabólicos mediados por hormonas como la glucogenólisis y la gluconeogénesis [24].

Parece que durante el choque hemorrágico se presenta un defecto en la gluconeogénesis en el hepatocito. El origen de este defecto celular no es claro, sin embargo ya se ha demostrado que la disminución de la gluconeogénesis mencionada se presenta asociada con una alteración en la homeostasis del calcio. Se ha postulado que el diltiazem mantiene la homeostasis del calcio durante el choque hemorrágico, preservando así la capacidad del hepatocito para responder a la estimulación adrenérgica y manteniendo su capacidad glucogénica. Sin embargo, el mecanismo por el cual el diltiazem favorece estos procesos aún debe ser dilucidado [24].

Se han reportado estudios que demuestran que el uso de un régimen de reanimación que incluya agentes bloqueadores de los canales de calcio mejora la supervivencia. Con el uso del diltiazem se presentan incrementos en las concentraciones plasmáticas de glucosa, lo cual representa principalmente un mejoramiento de la gluconeogénesis, ya que las otras dos posibles fuentes de glucosa (la absorción intestinal y la glucogenólisis) tienen poca importancia durante la respuesta metabólica al trauma. Debido a que las vías gluconeogénicas y otros procesos hormonales en el hígado incluyen varios pasos sensibles al calcio, es razonable pensar el diltiazem puede proporcionar un efecto protector al preservar el estado de homeostasis del calcio y, en consecuencia, el metabolismo normal de la glucosa. Este efecto benéfico del diltiazem es resultado probablemente del bloqueo del flujo de calcio a través de los canales de la membrana plasmática del hepatocito [24].

Cardioprotección

Se conoce como cardioprotección a la aplicación de una estrategia por la cual el miocardio disminuye su demanda de energía, produce pocos productos glucolíticos y muestra pocas lesiones durante las lesiones de isquemia [38].

Las respuestas de las células miocárdicas a una posible lesión por isquemia son múltiples. La apertura de los canales de potasio ATP-sensibles puede constituir una de estas respuestas. Estos canales se encuentran presentes en la membrana celular en grandes cantidades. Por consiguiente, la apertura de pequeñas cantidades de estos canales (0.01-0.1%) durante la isquemia puede ayudar a conducir a la célula miocárdica a un estado de emergencia, en el cual las funciones sincitiales se inhiben y se implementan estrategias apropiadas para preservar la viabilidad celular. Así, los canales de potasio ATP-sensibles de las células miocárdicas pueden ser medios de defensa contra el stress [38].

Los medicamentos que estimulan la apertura de los canales de potasio ATP-sensibles, una clase de drogas que incluyen a la aprikalina y el nicorandil, también ofrecen cardioprotección al disminuir los daños funcionales y bioquímicos producidos por la isquemia. De ahí que estos compuestos puedan mejorar la recuperación de la contractilidad miocárdica, disminuyen la pérdida de enzimas intracelulares y preservan la estructura celular durante los períodos de isquemia. Además, cuando se presenta depresión de la contractilidad por estímulos intensos estos medicamentos pueden acelerar la recuperación después de la reperfusión tisular [38]. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que todos estos efectos deseables de los medicamentos que provocan la apertura de los canales de potasio pueden ser abolidos por bloqueadores de los canales de potasio como la glibenclamida [38].

Cabe mencionar que el mecanismo fundamental por el cual estos medicamentos estimulan los canales de potasio y confieren protección a la célula del miocardio no están bien establecidos [38].

Otros investigadores han mostrado que se presenta protección cardiaca cuando se administra verapamil. Este medicamento además, cuando se administra durante el choque hemorrágico, previene la hipertensión portal y protege a la mucosa del intestino delgado, prolongando la supervivencia. La nimodipina previene la depresión cardiaca durante el choque traumático debido probablemente a que origina una vasodilatación esplácnica [24].

Prevención del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada

A pesar de la estabilización de la presión arterial durante las primeras horas de tratamiento del choque hemorrágico las alteraciones en la perfusión tisular persisten por 5 días. Se encuentran signos de coagulación intravascular diseminada después de 6 horas de ocurrida la lesión, con presencia de trombinemia progresiva, disminución de la fibrinólisis en el plasma sanguíneo, trombocitopenia y consumo de algunos de los factores de la coagulación [39].

La coagulación intravascular diseminada en la microcirculación se hace manifiesta después de las 12 horas y alcanza su máximo al segundo día de ocurrida la lesión, persistiendo por un total de 5 días. Lo anterior se ha asociado con manifestaciones clínicas que incluyen implicaciones de órganos parenquimatosos [39].

Por otro lado, se ha demostrado que está indicado el inicio de tratamiento con anticoagulantes, antiagregantes y plasma fresco congelado desde el primer día de la lesión en pacientes con traumatismo craneal grave; ya que las valoraciones realizadas a diferentes pacientes comprueban que la lesión craneoencefálica severa conduce en la mayoría de los casos a la aparición de Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), mientras que en los casos con lesión leve los cambios hemostáticos que se presentan tienden a ser compensadores [40].

Antioxidantes

Los radicales de oxígeno son mediadores importantes en el desarrollo de la sepsis y la falla orgánica múltiple. Pacientes traumatizados o con síndrome de insuficiencia respiratoria también presentan aumento en la peroxidación de lípidos, lo cual indica aumento del stress oxidante [41].

La N-acetilcisteína se ha empleado como antioxidante. Se ha sugerido que esta sustancia actúa elevando las concentraciones de cisteína y de glutatión, lo cual a su vez disminuye la elevación de sustancias oxidantes [41].

Por otro lado, se ha demostrado que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y sus receptores se encuentran presentes en el cerebro, donde su función no es bien conocida. Existe la hipótesis de que este factor juega un papel importante en la protección neuronal al promover la supervivencia de neuronas expuestas a agresiones metabólicas y oxidativas [42]. Estudios experimentales han demostrado que la exposición de neuronas a medios deficientes de glucosa o a medios oxidantes ocasiona pérdida progresiva de las mismas. La administración previa de factor de crecimiento derivado de las plaquetas da como resultado una disminución en la degeneración neuronal mediada por hipoglicemia o por agentes oxidantes [42].

La administración de factor de crecimiento de las plaquetas mejora los mecanismos antioxidantes de la célula disminuyendo la acumulación de peróxido en las neuronas. Este mecanismo protector podría estar mediado por el incremento de la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa y peroxidasa de glutatión [42].

Estos hallazgos sugieren que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que se estimula en respuesta a la lesión, puede jugar un papel importante en la protección neuronal contra las lesiones metabólicas y oxidativas [42].

Inmunoestimulación

La ranitidina, antagonista de los receptores H₂ de la histamina ha demostrado disminuir la inmunosupresión originada por el trauma, la transfusión sanguínea y la sepsis. Existen estudios que reportan que el uso de ranitidina en el postoperatorio a dosis de 100 mg por vía intravenosa cada 12 horas por 4 días, seguidos de 150 mg cada 12 horas vía oral por 5 días más, se encuentra asociado a una disminución de la inmunosupresión postoperatoria. No se encontraron complicaciones infecciosas en los pacientes estudiados que recibieron tratamiento con ranitidina en el postoperatorio [43].

Se ha comprobado que el uso de ranitidina impide la disminución de la quimiotaxis de los monocitos C_{5a}, así como la alteración en la función de los neutrófilos secundarios al stress [43].

Neuroprotección

El uso de la citilcolina está aprobado en Europa y Japón como parte del tratamiento del traumatismo craneoencefálico y otros desordenes neurológicos, y actualmente se encuentra en fase de investigación en los Estados Unidos. La administración exógena de citilcolina suministra colina y citidina al cerebro en donde sirven como sustrato para la síntesis cerebral de fosfatidilcolina, un componente primario de la membrana neuronal. La colina también mejora la síntesis neuronal de acetilcolina [44].

La reparación de la membrana neuronal es necesaria para la recuperación de los traumatismos craneoencefálicos. Además la citilcolina puede disminuir la toxicidad inducida por los ácidos grasos libres que acompaña a la isquemia [44].

Estudios realizados apoyan el hecho de que la citilcolina puede ser un apoyo terapéutico seguro y efectivo para el tratamiento del traumatismo craneal [44].

Tratamiento de lesiones de columna vertebral

Durante el año pasado se presentaron importantes avances en el diagnóstico y tratamiento del trauma ortopédico. El incremento del uso de la resonancia magnética nuclear en algunos centros hospitalarios para el diagnóstico de las lesiones agudas de la espina cervical ha mejorado la capacidad para el tratamiento de estos pacientes. Además el desarrollo de mejores sistemas de fijación para la espina lumbar han incrementado la capacidad para estabilizar y descomprimir fracturas y dislocaciones en esta región [32].

Nuevas técnicas para la estabilización pélvica han proporcionado una ayuda para el tratamiento de estas lesiones complejas [32].

Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento postraumático de las lesiones de la columna espinal con TRH o sus análogos mejora la recuperación a largo plazo de estos

pacientes. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con precaución debido al pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios [45].

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz, Seymour I.; Principios de Cirugía. Respuestas endócrinas y metabólicas a la lesión; Editorial Interamericana; Quinta Edición; 1990; 1-59
2. Weissman, Charles: The metabolic response to stress: An overview and update; Anesthesiology; 1990; 73;308-327
3. Sabiston, David; Tratado de Patología Quirúrgica. Homeostasia: cambios corporales en traumatismos y cirugías.; Editorial Interamericana McGraw-Hill; Decimotercera Edición: 1990; 24-39
4. Drost, Adriana C.; Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size and time postburn; J. Trauma; 1993; 35 (3): 335-339
- 5.
6. Chiolerio, R.; Consequences de l'acte operatoire sur l'etat nutritionnel; Ann. Fr. Anesth. Reanim.; 1995; 14 suppl 2; 39-46
7. Moller, N.; Metabolic effects of growth hormone in humans; Metabolismo; 1995; 44 (10 suppl 4): 33-36
8. Malarkey, W.; The dissociation of catecholamine and hypothalamic-pituitary-adrenal response to daily stressors using dexamethasone; J. Clin. Endocrinol. Metab.; 1995; 80(8): 2458-2464
9. Ketelslegers, J.; Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I; Metabolism; 1995; 44(10 suppl 4): 50-57
10. Meader, P.; Temporal patterns of hemodynamics, oxygen transport, cytokine activity, and complement activity in the development of adult respiratory distress syndrome after severe injury; J. Trauma; 1994; 36(5): 651-657
11. Svoboda, P.; Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients; J. Trauma; 1994; 36(3): 336-340
12. Rabinovici, R.; Serum tumor necrosis factor-alpha profile in trauma patients; J. Trauma; 1993; 35(5): 698-702
13. Cheadle, W.; Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis; J. Trauma; 1993; 35(6): 844-849
14. Faist, E.; Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in humans is caused by defective transmembrane signalling; J. Trauma; 1993; 34(6): 846-854
15. Jacob, T; Nitric oxide production is inhibited in trauma patients; J. Trauma; 1993; 35(4): 590-597
16. Tyburski, J.; Regional differences in lymphocyte function following resuscitated hemorrhagic shock; J. Trauma; 1994; 37(3): 469-472
17. O'Sullivan, S.; Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection; Ann. Surg.; 1995; 222(4) 482-490
18. Peitzman, A.; Hemorrhagic shock; Curr. Probl. Surg.; 1995; 32(11): 925-1002
19. Rossitti, S.; Regulation of vascular tone; Can. J. Physiol. Pharmacol.; 1995; 73(5): 544-550
20. Chang, H.; Plasma endothelin level changes during hemorrhagic shock; J. Trauma; 1993; 35(6): 825-833
21. Miller, R.; Antithrombin III and trauma patients: factors that determine low levels; J. Trauma; 1994; 37(3): 442-445
22. Shen, W.: Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular

- regulation during exercise; *Med. Sci. Sport. Exerc.*; 1995; 27(8): 1125-1134
23. Watters, J.; Aging exaggerates glucose intolerance following injury; *J. Trauma*; 1994; 37(5): 786-791
 24. Geller, E.; Diltiazem preserves hepatic gluconeogenesis following hemorrhagic shock; *J. Trauma*; 1993; 35(5): 703-708
 25. Mathews, D.; Regulation of protein metabolism during exercise; *Curr. Opin. Gen. Surg.*; 1993: 72-77
 26. Levraut, J.; Retentissement des complications postoperatoires sur l'etat nutritionnel: consequences therapeutiques; *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*; 1995; 14 suppl 2: 66-74
 27. Kerner, J.; Impaired gut lipid absorptive capacity after trauma-hemorrhage and resuscitation; *Am. J. Physiol.*; 1995; 269 (4 pt 2): 869-873
 28. Iapichino, G.; Kinetic of body nitrogen loss during a whole day infusion and withdrawal of glucose and insuline in injured patients; *Intensive Care Med.*; 1995; 21(5): 447-451
 29. Shu, Z.; Total parenteral nutrition support for patients with major abdominal trauma; *Chung. Hua. Ko. Chih.*; 1995; 33(5): 279-281
 30. *Advanced Trauma Life Support Student Manual*; American College of Surgeons; 1990: 9-30
 31. Rosenthal, M.; Cardiac and mediastinal trauma; *Emerg. Med. Clin. North. Am.*; 1995; 13(4): 887-892
 32. Lazarus; Advances in the management of musculoskeletal trauma; *Curr. Opin. Gen. Surg.*; 1993: 46-54
 33. Livingston, D.; New diagnostic techniques in trauma; *Curr. Opin. Gen. Surg.*; 1994: 35-40
 34. Scott, R.; Enhancement of protein synthesis efficiency in parenterally fed trauma victims by adjuvant recombinant human growth hormone; *J. Trauma*; 1994; 36(5): 726-733
 35. Pichard, C.; Place des facteurs hormonaux anabolisants lors de chirurgie chez l'adults; *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*; 1995; 14 suppl 2: 95-101
 36. Goeters, C.; Repeat administration of recombinant human insulin-like growth factor-I in patients after gastric surgery. Effect on metabolic and hormonal patterns; *Ann. Surg.*; 1995; 222(5): 646-653
 37. Zhao, X.; Combined growth hormone (GH) and insulin-like factor-I (IGF-I) treatment is more effective than GH or IGF-I alone at enhancing recovery from neonatal malnutrition in rats; *J. Nutr.*; 1995; 125(11): 2773-2786
 38. Cavero, I.; Ischemic myocardial cell protection conferred by opening of ATP-sensitive potassium channels; *Cardiovasc. Drugs Ther.*; 1995; 9 suppl 2: 245-255
 39. Zolotokrylina, E.; Significance of tissue perfusion disorders and disseminated intravascular blood coagulation in the pathogenesis of post-resuscitation disease in patients with massive hemorrhage and severe multiple trauma; *Anesteziol. Reanimatol.*; 1995; 4: 24-29
 40. Churliaev- I.; Diagnosis and treatment of DIC syndrome in patients with severe craniocerebral trauma; *Anesteziol. Reanimatol.*; 1995; 4: 29-33
 41. The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study; *Anaesthesie*; 1995; 44(9): 651-658
 42. Cheng, B.; PDGFs protect hippocampal neurons against energy deprivation and oxidative injury: evidence for induction of antioxidant pathways; *J. Neurosci.*; 1995; 15(11): 7095-7104
 43. Nielsen, H.; The effect of ranitidine on postoperative monocyte and neutrophil granulocyte function; *Ugeskr. Laeger*; 1995; 157(44): 6119-6124
 44. D'Orlando, D.; Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury; *Neurol. Res.*; 1995; 17(4): 281-284
 45. Pitts, L.; Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries; *J. Neurotrauma*; 1995; 12(3): 235-243

Respuesta metabólica al trauma.