

Artículos de revisión

Hospital Infantil Sur, Santiago de Cuba

ALTERACIONES MICROCIRCULATORIAS DURANTE EL CHOQUE SÉPTICO

Dra. Aracelis E. Dorado Lambert¹ y Dr. Jorge Revilla Montero²

RESUMEN

Teniendo en cuenta que la microcirculación es el sitio de mayor afectación durante el choque séptico, se hizo una revisión bibliográfica de las principales alteraciones que se producen en ella como resultado de esa agresión. Los cambios descritos comienzan por una dilatación de las pequeñas arteriolas del músculo esquelético, como respuesta a mediadores inflamatorios presentes en el choque séptico; pero dado el gran volumen microvascular del músculo esquelético, esta vasodilatación arterial disminuye la resistencia vascular periférica total, a pesar de lo cual, en regiones como el intestino delgado se reduce el flujo sanguíneo y su velocidad, así como también la deformidad de los hematíes, favorecida por la presencia de neutrófilos, el aumento de la permeabilidad del endotelio vascular y una respuesta adrenérgica anormal, que bloquean el flujo sanguíneo microvascular y provocan coagulación intravascular diseminada, edema y hemorragia en varias partes de la economía, desencadenantes de la disfunción orgánica múltiple que en mayor o menor medida acompaña al choque séptico.

Descriptores DeCS: SHOCK SEPTICO/complicaciones; MICROCIRCULACION/fisiopatología.

En el paciente con sepsis se presentan diversas alteraciones, que van desde la infección propiamente dicha hasta el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple. Las distintas etapas por las cuales puede transitar el enfermo, dependen de la intensidad de su respuesta orgánica más

que de la agresión en sí, razón por la cual la sepsis ha sido definida actualmente como la respuesta sistémica del organismo a una infección.¹

Entre los inductores de la citada respuesta figuran 2 bastante conocidos: las endotoxinas o lipopolisacáridos proce-

¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente.

² Especialista de I Grado en Pediatría.

dentes de la pared celular de bacterias gramnegativas y los llamados superantígenos (toxinas asociadas a bacterias grampositivas, microbacterias y virus). Estos agentes se consideran como disparadores o detonadores de la respuesta inmune, pues resultan capaces, luego de algunos sucesos, de activar células inflamatorias e iniciar una serie de cambios bioquímicos que derivan en una activación de la fosfolipasa A₂, la ciclooxigenasa, el complemento y varias citoquinas. Todos estos productos, a su vez, traen como consecuencia un aumento en los niveles de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor de activación plaquetaria, óxido nítrico y radicales libres de oxígeno, entre otros.^{2,3}

Las citoquinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1-B (IL-1B) interactúan sinérgicamente y promueven un mecanismo de retroalimentación positiva que provoca fiebre, vasodilatación, depresión miocárdica y acidosis láctica. La acción directa de todos estos agentes sobre la microcirculación afecta diferentes órganos y llega en ocasiones a causar una verdadera disfunción orgánica múltiple.^{2,4}

DESARROLLO

El flujo sanguíneo microcirculatorio necesario para garantizar la nutrición de las células de los distintos órganos, varía acorde con determinados cambios en la presión de perfusión y la resistencia vascular. Cualquier situación que altere uno de estos factores origina un trastorno microcirculatorio,⁵ y el choque séptico es uno de ellos, lo cual justifica que sea escogido por muchos autores para determinar cómo interactúan la gran y la pequeña circulación (microcirculación).

La liberación de mediadores inflamatorios vasoactivos por el organismo como respuesta a una infección (sepsis), contrae en el nivel del músculo esquelético, las grandes arteriolas en el mismo momento en que se dilatan las pequeñas. Es posible que este último contribuya a la disminución de la resistencia vascular sistémica total en fases iniciales del choque séptico (fase hiperdinámica), al tener en cuenta el gran volumen microvascular del músculo esquelético. Esta vasodilatación sostenida a ese nivel impide planificar adecuadamente las necesidades metabólicas por la sobreperfusión de estos tejidos, con demandas de oxígeno relativamente bajas y la hipoperfusión de otras como el intestino, cuyo requerimiento de oxígeno es mayor.⁶

En este sentido, *Whitwoeth* y otros⁷ midieron el diámetro de los vasos sanguíneos y el flujo de sangre a diferentes niveles de la microcirculación intestinal, durante el choque inducido por *E. coli* en animales de experimentación y encontraron que aunque el gasto cardíaco aumentó inicialmente y la resistencia vascular periférica disminuyó, el flujo sanguíneo microvascular local se redujo marcadamente por constricción arterial regional del intestino delgado; hallazgo que les permitió concluir que las variaciones en el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica total, no pueden predecir la totalidad de los cambios microcirculatorios.⁷

En resumen, los animales que presentaron lesiones en la mucosa intestinal, sufrieron una intensa vasoconstricción e hipoperfusión durante la sepsis temprana (fase hiperdinámica), aun cuando la presión sanguínea era normal. En esas condiciones, si la vasoconstricción local se prolonga, puede ser dañina y conducir no sólo a la isquemia intestinal, sino a la disfunción orgánica secundaria.⁷

En 1954, *Thomas*⁸ describió las reacciones fisiológicas y patológicas que ocurrían luego de administrar endotoxinas a animales de experimentación, consistentes en intensa vasoconstricción arterial, seguida de extrema vasodilatación y enlentecimiento del flujo sanguíneo. En esa revisión, el autor señala que marcados trastornos circulatorios, leucopenia o leucocitosis, acumulación de ácido láctico y necrosis hemorrágica provocaban el choque y la muerte. En el estadio preterminal, los animales estaban inmóviles e inconscientes y morían en un período de 24 horas.

*Gilbert*⁹ confirmó posteriormente estas observaciones al encontrar que después de suministrar endotoxinas, la circulación se dañaba profundamente, con notables variaciones del flujo sanguíneo en segmentos venosos, lentitud progresiva de la circulación antes de la muerte y hemorragias petequiales alrededor de vasos poscapilares, asociado con estasis capilar y venoso.

De igual forma *Knisely*,¹⁰ en un estudio llevado a cabo en animales y humanos con choque séptico, afirma haber hallado una gran cantidad de glóbulos rojos (rígidos y agregados) en la mayor parte de los pequeños vasos, en muchos casos en proporción suficiente como para ocluir el flujo sanguíneo. Esta aglutinación de eritrocitos aumenta la resistencia microvascular y llega, como ya fue señalado, a detener el flujo de sangre. La pérdida de plasma consecutiva a este fenómeno origina hemoconcentración y da lugar a un círculo vicioso que conduce a la isquemia y la necrosis.⁹

El estado normal de deformidad es la habilidad que tienen los eritrocitos para cambiar su forma bicóncava y atravesar los diminutos vasos sanguíneos de diámetros más pequeños que ellos; característica que

reviste capital importancia para mantener la adecuada perfusión microvascular, sobre todo en aquellas situaciones donde la presión de perfusión se encuentra disminuida, como ocurre en el choque séptico. Esta deformidad de las células rojas depende de las propiedades viscoelásticas de la membrana celular, de la viscosidad del citoplasma y de la relación área de superficie-volumen del hematíe; todo lo cual puede variar durante el choque séptico. Al disminuir la deformidad, el tiempo que demora el eritrocito en atravesar los pequeños capilares aumenta y tiende en ocasiones a bloquearlos. Tales procesos han sido observados en eritrocitos de seres humanos y animales en choque séptico, 6 horas después de administrarles *E. coli*.^{11,12}

La presencia de células blancas (neutrófilos) parece ser un prerrequisito para que disminuya la deformidad de los eritrocitos. Algunos autores^{13,14} que incubaron sangre de sujetos normales voluntarios con endotoxinas, hallaron que la viscosidad de la membrana de las células rojas se incrementaba y que este fenómeno requería la presencia de neutrófilos como mediadores. Las células blancas son necesarias para los cambios de conformación en el citoesqueleto proteico de estas células, inducidos por endotoxinas, que devienen causantes del grado final de deformidad de los eritrocitos.

Independientemente de los factores que influyen en su aparición, el aumento de la rigidez de las células rojas con oclusión microvascular genera un *shunt* arteriovenoso microvascular, lo cual disminuye el aporte de oxígeno y el metabolismo de los tejidos más allá de la obstrucción, y es la hemólisis derivada de ello un fenómeno constantemente observado en el plasma de los casos objeto de estudio. Esta aminoración o bloqueo total del flujo sanguíneo microvascular, muchas

veces asociado con hipotensión arterial, es uno de los factores principales que da origen a la coagulación intravascular diseminada; defecto de la coagulación más comúnmente encontrado en el choque séptico. La distribución sistémica de fibrina y su efecto sobre el flujo sanguíneo microvascular conduce, en última instancia, a la disfunción orgánica múltiple.¹⁴

Todas las alteraciones hasta aquí mencionadas incrementan la permeabilidad del endotelio vascular, con extravasación del líquido intravascular y disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo y del gasto cardíaco, aumento éste que no se distribuye de forma homogénea y afecta en grado variable: hígado, pulmón, piel, tejido muscular y región abdominal, unido al hecho de que esta pérdida de fluido desde el espacio vascular origina, como es de suponer, edema de los órganos afectados y en cuya génesis, además de lo anterior, intervienen: separación de las uniones celulares estrechas entre las células endoteliales, cambios disfuncionales del endotelio vascular, liberación de agentes vasoactivos, defecto en la regulación del volumen celular endotelial y presencia de neutrófilos circulantes.¹⁵

Uno de los sitios primarios de congestión, edema e incluso hemorragia es

la glándula suprarrenal, lo cual se explica desde el punto de vista anatomofisiológico por lo siguiente: el plexo arterial subcapsular drena en una vena central única, durante el choque séptico; la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo aumenta considerablemente la presión venosa, con hemorragia subsecuente, y unido a ese estasis se incrementa la concentración local de catecolaminas, y facilita la adhesión y agregación plaquetaria que dan lugar a la trombosis.¹⁶

Finalmente cabe señalar que durante el choque séptico se altera la actividad de los receptores adrenérgicos y que luego de administrar endotoxinas se produce una vasoconstricción gradual y progresiva, originada por una respuesta simpaticoadrenal; sin embargo, en etapas posteriores, la dosis de epinefrina necesaria para desencadenar la acción de receptores adrenérgicos aumenta progresivamente y disminuye la sensibilidad de los microvasos a la norepinefrina. Esta reacción adversa en la que el sistema adrenérgico resulta virtualmente incapaz de mantener la vasoconstricción, deprime el estado activo del músculo vascular y modifica la longitud de las fibras musculares. El resultado final es una pérdida significativa del control de la perfusión en la microcirculación.¹⁷⁻¹⁹

SUMMARY

Taking into account that microcirculation is the most affected site in a septic shock, a literature review of the main disturbances occurring in it as a result of this effect was made. The described changes began with a dilation of the small arterioles of the skeletal muscle in response to the inflammatory mediators of septic shock, however, given the high microvascular volume of skeletal muscle, this arteriole vasodilation reduces the total peripheral vascular resistance. In spite of this, a decrease in blood stream and its speed as well as deformity of red cells occur in regions like the small intestine, which is favoured by the action of neutrophils, increased permeability of vascular endothelium and abnormal adrenergic response that block the microvascular blood flow and cause disseminated intravascular blotting, edema and hemorrhage in several parts of the anatomy, which leads to a multiple organ failure that generally occur in septic shock.

Subject headings: SHOCK SEPTIC/complications; MICROCIRCULATION/physiopathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker C. Sepsis in the critically ill. *Curr Probl Surg* 195;32(12):1015-23.
2. Hazelzer JA, Voort E van der, Lindermams J. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. *Intensive Care* 1994;20:371-4.
3. Carcillo JA, Cunnion RE. Septic shock. *Critical Care Clin* 1997;13(3):553-69.
4. Chafer R, Sheil JM. Superantigens and their role in infectious disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995;10:369-70.
5. Bone RC. Sepsis syndrome: new insight into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:793-805.
6. Garrison RN, Cryer HM. Role of the microcirculation to skeletal muscle during shock. *Prospect Shock Res* 1989;1:43-52.
7. Whitworth PW. Hipoperfusión of the intestinal microcirculation without decreased cardiac output during line *Escherichia coli* sepsis in rats. *Circ Shock* 1989;27:111-7.
8. Thomas L. The physiological disturbances produced by endotoxins. *An Rev Physiol* 1954;16:467-90.
9. Gilbert RP. Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol Rev* 1960;40:245-68.
10. Knisely MH, Cowley RA, Hawthorne J. Experimental and clinical separation and hypovolemic and septic shock. *Angiology* 1970;21:728-44.
11. Voerman HJ, Groeneveld AB. Blood viscosity and circulatory shock. *Intensive Care Med* 1989;15:72-8.
12. Hinshaw LB. Sepsis septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996;24(6):1072-8.
13. Bellary SS, Anderson KW, Ander WA. Effect of lipopolysaccharide on the physical conformation of the erythrocyte cytoskeletal protein. *Life Sci* 1995;56:91-8.
14. Tood JC, Mollet L. Sepsis-induced alterations in the erythrocyte membrane. *Am Surg* 1994;60:954-7.
15. Bradley JR, Wilks D, Rubenstein D. The vascular endothelium in septic shock. *J Infect* 1994;28:1-10.
16. Siegel LM, Grinspoon SK. Sepsis and adrenal function. *Trends in endocrinological. Metabolism* 1994;5:324-8.
17. Moran JL. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose profile analysis. *Crit Care Med* 1993;21:70-6.
18. Martin C, Papazian L, Perrin G. Norepinephrine or dopamina for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-30.
19. Rudis MI, Basha MA. Is it time to reposition vasopressors and inotropics in sepsis? *Crit Care Med* 1996;24:535-8.

Recibido: 9 de febrero de 1999. Aprobado: 4 de marzo de 1999.

Dra. *Aracelis E. Dorado Lambert*. Hospital Infantil Sur, municipio Santiago de Cuba, Santiago de Cuba.