Rol del intestino en la patogénesis de la sepsis y la falla multisistémica orgánica

Dr. Alfredo Peyroulou Cagnone

Resumen

La falla multisistémica orgánica (MOF), suele ser la causa más común de muerte de los pacientes gravemente injuriados.

Su existencia se vincula a la sepsis y es, según algunos, sinónimo de la misma. Sin embargo un gran grupo de estos pacientes no tiene foco bacteriológico demostrado ni hemocultivos positivos.

A su vez el intestino de estos pacientes se ve por lo general gravemente afectado por la isquemia esplénica que en ellos se produce; y constituye un «reservorio» de gérmenes patógenos resistentes.

Parecería razonable la hipótesis que vincula el mantenimiento de la falla multisistémica orgánica a una alteración de la función de «barrera» del intestino con «traslocación» de gérmenes y toxinas a los ganglios mesentéricos, al torrente sanguíneo y la cavidad peritoneal.

Palabras clave: Sepsis. Intestino
Falla multisistémica

Summary

Multiple organ failure (MOF) tend to be the most common cause of death of gravely injured patients. Its existence is linked to sepsis and, according to some authors, is a synonym of sepsis. However, a great group of these patients does not have demonstrated bacteriological focus or positive hemocultures. Also, the intestine of these patients is generally gravely affected by splenic ischemia and constitutes a «reservoir» for resistant pathogen germs.

The following hypothesis seems reasonable: linking the persistence of multiple organ failure to an alteration of the «barrier» function of the intestine with «translocation» of germs and toxins to mesenteric lymph nodes, blood stream, and peritoneal cavity.

Introducción

Es común que el paciente gravemente injuriado: politraumatizado, cirugía mayor especialmente originada

en cuadros infecciosos y grandes quemados evolucionen a la muerte a través de una vía final común que es conocida como la falla multiorgánica o falla multiparenquimatosa o multisistémica.

En todos estos pacientes la infección está presente ya sea iniciando el cuadro o apareciendo en la evolución del mismo pero es común que al referirnos a estos pacientes digamos «el paciente se ha puesto séptico» o falleció como consecuencia de la sepsis.

Es entonces imprescindible hacer algunas puntualizaciones en cuanto a los términos antes de discutir cuáles son las verdaderas causas que ponen a estos pacientes en tan grave situación.

En 1972 Ashbaugh y Petty ⁽¹⁾ describen la sepsis como una complicación altamente mortal que ocurre en pacientes con distress respiratorio agudo del adulto que deben ser sometidos a ventilación mecánica.

En 1975 Correa y cols. ⁽²⁻⁴⁾ definían la sepsis como un cuadro clínico grave de estirpe infecciosa con un foco a punto de partida del cual se diseminan en el organismo gérmenes o sus productos tóxicos, provocando alteraciones clínicamente evidentes, «repercusiones» en los sistemas fisiológicos mayores. De acuerdo a estos autores la presentación clínica de este cuadro se apoya en un trípede constituido por: foco, síndrome infeccioso y repercusión sistémica; si a estos hechos clínicos se suma la presencia de hemocultivos positivos se habla de sepsis confirmada o sepsis bacteriológica.

En la misma fecha Baue y cols. ^(5,6) en base a observaciones clínicas de pacientes que asocian falla renal, hepática y pulmonar introduce el término «falla sistémica múltiple progresiva o secuencial».

En 1977 Eiseman ⁽⁷⁾ utiliza por primera vez el término falla multisistémica que se ha hecho común en nuestros días.

En la década de 1980 Border y cols. ⁽⁸⁾ denominan a este síndrome de falla multivisceral, falla orgánica multisistémica.

En un principio la presencia de este síndrome de falla multisistémica se asoció a la existencia de un foco séptico y especialmente en los enfermos quirúrgicos de cirugía abdominal ello llevó a la búsqueda

del «absceso o foco abdominal oculto» lo que impulsó a realizar laparotomías a ciegas en muchos de estos pacientes con el afán de drenar dicho foco ⁽⁹⁾.

Sin embargo en muchos de estos pacientes no se encontró ningún foco infeccioso ⁽¹⁰⁾ o en otros en que se encontró, el drenaje del mismo no cambió la situación de falla multisistémica persistente.

A ello se suma el hecho que, en estudios de autopsias de pacientes fallecidos con síndrome de falla multisistémica, se encontraron abscesos o infecciones no drenadas en 66.7% de los casos ⁽¹¹⁾, no hallándose foco infeccioso en 33.3% restante.

Otros trabajos ^(12,13) reafirman estos hallazgos habiéndose encontrado foco bacteriano o hemocultivos positivos solamente en 33% de los pacientes traumatizados con falla multiorgánica. Eso dio lugar a que en 1980 se utilizara el término sepsis clínica no bacteriana ^(11,14) para definir el grupo de pacientes con caracteres clínicos de infección avanzada pero sin foco y sin bacteriemia demostrada.

Es posible entonces tener un estado clínico equivalente a la infección severa con falla multiorgánica incluida, en ausencia de un foco claro y en particular con cultivos negativos.

Esto sugiere que hay algo que pone en marcha los mediadores de la respuesta inflamatoria, o sea existe una respuesta similar a la que se ve en la infección.

El síndrome de falla multiorgánica es por otra parte la causa más común de muerte tanto en pacientes gravemente injuriados como en aquellos pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo con diagnóstico de peritonitis ^(6,12).

Fisiopatología

Las alteraciones en la microcirculación constituyen la base fisiopatológica de la falla multiorgánica.

Estas alteraciones son el resultado de una compleja interacción de los sistemas homeostáticos del huésped incluyendo activación de la cascada del complemento, puesta en marcha del mecanismo de coagulación, desencadenamiento de reflejos neuroendócrinos y alteración del endotelio microvascular.

El endotelio microvascular, un órgano independiente con una superficie estimada entre 600 y 800 metros cuadrados (el tamaño de un campo de fútbol) es el blanco sustancial que es injuriado en todas aquellas situaciones patológicas críticas relacionadas con mediadores circulatorios. La lesión del endotelio vascular sería responsable del pasaje de fluido al intersticio con una doble consecuencia. Por un lado la pérdida del fluido intravascular con la consiguiente disminución del volumen circulante y por ende del gasto cardíaco. Por otro lado la acumulación de fluido en el intersticio en todos los órganos con la consiguiente alteración funcional que ello provoca. Esto es rápidamente evidenciado a nivel del pulmón

con la aparición del edema pulmonar lesional, origen del síndrome de distress respiratorio agudo del adulto.

La disminución de la volemia que lleva a la caída del gasto cardíaco se ve acompañada de disminución de la contractilidad miocárdica como consecuencia de múltiples factores, entre ellos factores depresores originados en el foco séptico, caída de la oxemia, etc. Esta sumatoria tiene como resultado la disminución del gasto cardíaco.

Esto lleva a que el organismo en situación de «alarma» ponga en juego mecanismos de protección de sus parénquimas nobles en especial encéfalo y miocardio, conservando al máximo la irrigación de los mismos a expensas de disminuir la circulación de otros órganos. Entre los órganos afectados está el aparato digestivo y en especial la masa intestinal que es el motivo de esta exposición.

El aparato digestivo

Papel del aparato digestivo en el paciente críticamente injuriado

Clínicamente es evidente que el aparato digestivo está profundamente afectado en los pacientes críticamente injuriados, en especial en los sépticos. Desde el punto de vista semiológico se aprecia el cambio de morfología del abdomen que de su forma normal parcialmente excavada pasa a tener forma redondeada que semeja una campana o una pera ^(11,15). Esto es lo que Meakins y cols. han denominado el signo de la pera.

Pero no sólo cambia el aspecto externo del abdomen sino que en la laparotomía vemos que el intestino aparece de paredes engrosadas, edematoso, sin peristalsis y por lo general ocupado por contenido líquido. Hay que destacar que no sólo el intestino está alterado en el aparato digestivo. Existen múltiples observaciones en pacientes sépticos en que la ultrasonografía muestra una vesícula distendida de paredes edematosas y engrosadas y con contenido biliar «espesado» ^(16,17). Cuando estas anomalías adquieren importancia clínica se desarrolla la entidad colecistitis aguda alitiásica con severo daño de la mucosa vesicular necrosado por isquemia. No puede extrapolarse, pero se sospecha que un daño isquémico similar está ocurriendo en la mucosa de todo el tubo digestivo ⁽¹¹⁾.

A nivel hepático tanto la función del hepatocito como la de las células de Kupffer y las interacciones de ambas están seriamente dañadas ^(18,19). La colestasis y la ictericia son manifestaciones comunes en estos pacientes críticos.

El estómago es un verdadero órgano de choque en el paciente críticamente injuriado ^(20,21). Caracterís-

ticas de la agresión a este órgano son las múltiples úlceras agudas sangrantes en cuerpo y fundus gástricos (20).

En la base patogénica de estas úlceras se encuentra la disminución de la perfusión en la mucosa gástrica (22). Ello eleva a la hipoxia de las capas superficiales de la mucosa gástrica disminuyendo la resistencia de la misma a la agresión por el contenido ácido del estómago. Si bien el nivel de ácido en la luz gástrica es muy importante como queda demostrado por el hecho de que los animales de experimentación no desarrollan úlceras si el pH gástrico es mantenido en 7.0; la injuria mucosa se produce más por la cantidad de ácido que difunde desde la luz. El *clearance* de ácido de la célula mucosa está supeditado a un buen flujo sanguíneo que renueva el CO₂ y libere el H₂CO₃.

El efecto neto de los cambios causados por la perfusión mucosa inadecuada es la acidosis intramucosa, la cual es la vía final común en la patogenia de las úlceras de stress y del sangrado masivo de los pacientes con falla orgánica múltiple. Esto está avalado por el hecho de que el riesgo de sangrado es muy bajo en pacientes con pH intramucoso normal y aumenta exponencialmente a medida que el pH disminuye.

El descenso del pH originado en la isquemia de la mucosa gástrica es una manifestación local de la isquemia no oclusiva, una condición que se origina en el gasto espláncico disminuido o en la vasoconstricción o en ambos que afecta a los órganos espláncicos (23, 24).

La acidosis intramucosa es también un factor pronóstico. cuando está presente en el paciente internado en la unidad de cuidado intensivo es un factor que predice la muerte del paciente en las 72 horas siguientes (25) y es traducción de sepsis incontrolada y falla multiorgánica.

Papel del intestino propiamente dicho

Pueden diferenciarse a nivel del tubo digestivo diferentes niveles de contenido bacteriano. Hay una rica flora a nivel orofaríngeo integrada por gérmenes saprofitas, aerobios y anaerobios, luego se pasa a un nivel gástrico y yeyunal habitualmente estéril y existe una rica flora a nivel colónico con predominio de los gérmenes anaerobios sobre los aerobios en una relación de 3000 a 1 (26)

Existen a nivel del tubo digestivo mecanismos de regulación de ese estado bacteriológico.

Un primer mecanismo es el sistema de la inmunoglobulina A (IgA) de gran importancia a nivel orofaríngeo y del intestino superior así como también en la vía aérea. La IgA es transportada a la superficie de las mucosas en el mucus por vía de la secreción salival en la orofaringe y por vía de las secreciones biliares en el intestino superior.

Un segundo mecanismo está dado por la secreción ácida del estómago que transforma el medio en no apto para la vida bacteriana.

Un tercer mecanismo está constituido por la flora colónica propia, bacterias comensales que se unen a la mucosa normal, extraen de ella los nutrientes necesarios para su supervivencia y liberan metabolitos que resultan tóxicos para las bacterias patógenas.

Un cuarto mecanismo está representado por la barrera intestinal.

La mucosa del tracto gastrointestinal en conjunto con el tejido linfóide intestinal provee una barrera efectiva frente a microorganismos, endotoxinas y otros productos tóxicos bacterianos o digestivos (11,15).

Esta función de barrera está mantenida por las fuertes uniones entre las células epiteliales, por el anticuerpo específico IgA y por la respuesta inmunitaria mediada por células (11,15).

El factor dominante que pone en marcha la totalidad de este mecanismo de regulación bacteriana es la ingesta de alimentos por vía digestiva. Esto estimula la secreción de saliva, la secreción hepática y gástrica, al tiempo que produce el barrido mecánico de la orofaringe, del esófago y aporta nutrientes a las bacterias comensales. La ingestión de alimentos, al mismo tiempo, estimula específicamente el crecimiento y la replicación del enterocito, la secreción de mucus, la secreción de sales biliares que neutralizan las endotoxinas y, finalmente, estimula el tránsito colónico con lo cual reduce la penetración de bacterias y endotoxinas a nivel colónico. Como resultado de todo este complejo mecanismo el intestino superior por debajo de la orofaringe está estéril y la función de barrera de la mucosa está mantenida.

Ahora bien: ¿qué pasa con el intestino y todos sus mecanismos defensivos antibacterianos y antitoxinas en los enfermos críticamente injuriados?

El denominador común en estos enfermos parece ser, como vimos, la disminución de la circulación espláncica como consecuencia de la hipovolemia, de la disminución del gasto cardíaco y de la redistribución circulatoria.

Esta disminución de la circulación espláncica conduce a la isquemia mesentérica no obstructiva.

Estudios sobre el intestino en situación de isquemia han demostrado que la isquemia conduce a una disminución de la altura del epitelio intestinal, cesación de la producción de mucus y un aumento de la permeabilidad a las toxinas (27,28).

Al igual que lo que sucede en la mucosa gástrica, la isquemia en el enterocito lleva a una caída del pH celular, a una disrupción de los lisosomas y liberación de proteasas con la consecuente interferencia en la actividad celular.

Estos disturbios en la función celular disminuyen la resistencia mucosa a los efectos autodigestivos del contenido luminal particularmente las proteasas de

origen pancreático, las sales biliares, los ácidos y las bacterias y sus toxinas (27,29,30)

El daño de la mucosa intestinal determina una alteración de la función de la barrera intestinal dando lugar al fenómeno conocido como traslocación de bacterias y endotoxinas (31, 32).

Se define la traslocación como el pasaje de microbios viables y no viables y productos microbianos incluyendo endotoxinas a través de una barrera intestinal macroscópicamente indemne (32,33). Existe evidencia acumulada de que los gérmenes desde la luz intestinal pueden traslocarse a los ganglios mesentéricos, a la cavidad peritoneal y a la circulación portal y sistémica. Stone y cols. (34) demostraron en los animales de experimentación que la *Candida* puede traslocarse libremente a través de la mucosa intestinal si se encuentra en número adecuado en la luz intestinal.

Se considera que son suficientes 30 minutos de isquemia como para provocar injuria suficientemente severa de la mucosa intestinal como para permitir traslocación de endotoxinas.

Nolas y cols. (35) en estudios de infecciones *in vitro* demostraron que el movimiento de las endotoxinas a través del enterocito constituye un proceso activo que involucra un sistema de transporte.

El fenómeno de alteración de la barrera intestinal parece ser un evento transitorio en aquellos pacientes que sufren una injuria aguda como ser *shock* o quemaduras extensas (33). En estos casos se ha demostrado en animales de experimentación que hay gérmenes entéricos en los ganglios mesentéricos en 75% de los casos al primer día de la injuria severa mientras que al cuarto día los ganglios vuelven a ser estériles (36,37). Ello implica la reparación de la barrera mucosa y esterilizar los ganglios mesentéricos colonizados. El espesor de la mucosa ileal (36) y la capacidad de síntesis proteica y replicación celular (38) están severamente disminuidas en animales infectados.

La infección determina un estado crónico de disfunción de la barrera intestinal (36) con persistencia de gérmenes intestinales luego del cuarto día de sufrida la quemadura inicial, con una progresión de los gérmenes a la circulación sistémica que no se ve en los animales que sufren quemaduras extensas no infectadas (36).

De estos hechos se desprende la conclusión de que en una primera instancia la isquemia de la mucosa intestinal producida durante el insulto agudo sería responsable de la pérdida de función de barrera intestinal. En una segunda etapa, si existe infección aunque el flujo sanguíneo mesentérico se haya normalizado, las hormonas del stress y los mediadores locales y sistémicos de origen tisular serían responsables de prolongar la falla de la barrera intestinal (33).

El resultado de esta alteración en la función de la barrera intestinal es como dijimos la traslocación de gérmenes patógenos y de endotoxinas. La presencia de dichos gérmenes fuera de la luz intestinal sería capaz

de activar células que producen mediadores capaces de producir o perpetuar la falla multiorgánica.

La traslocación de endotoxinas tendría la capacidad de estimular la respuesta neuroendócrina del stress.

El pasaje de endotoxinas y bacterias a la circulación portal encontrará dos filtros colocados en serie. El primero está dado por las células de Kupffer que constituyen 70% del total de la población de macrófagos en el organismo. El segundo son los macrófagos alveolares. El gran volumen de gérmenes provenientes de la luz intestinal al igual que las «olas recurrentes de endotoxinas» (15) sobrepasan la capacidad de *clearance* de ambos filtros y alcanzan la circulación sistémica. Por otra parte, los macrófagos que han sido estimulados producen mediadores de la respuesta de stress. Algunos mediadores de este tipo como por ejemplo el llamado factor de necrosis tumoral (TNF) son capaces de reproducir en el animal de experimentación (11) muchas de las manifestaciones de la falla multiorgánica.

Esas mismas manifestaciones se ven luego de la administración de endotoxinas y pueden ser prevenidas por el anticuerpo anti TNF (39).

Las modificaciones en la flora intestinal

Otros factores a tener en cuenta a nivel intestinal en los enfermos críticos son las modificaciones de la flora bacteriana.

La flora alta, sector nasofaríngeo, se altera tanto más cuanto más tiempo el paciente ha estado en el hospital. Allí se establece la flora gram negativa hospitalaria multirresistente.

El sector gastrointestinal alto normalmente estéril a expensas de la secreción ácida gástrica, comienza a ser colonizado por los gérmenes hospitalarios provenientes de la faringe gracias a la utilización de antiácidos para la prevención del sangrado gástrico. De ahí se desprende que algunos autores sostienen que la neumonía aspirativa en el CTI no debe ser considerada una enfermedad meramente química (40). Los estudios de la flora gastrointestinal alta muestran que los gérmenes predominantes son: *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* y enterococo.

Se ha visto que los pacientes que tienen esta flora en su intestino superior tienen una mortalidad más elevada que los que no la desarrollan. La proliferación bacteriana en el intestino alto y la falla multiorgánica parecen tener un curso paralelo (41). Por otra parte este desarrollo bacteriano intestinal es inmediatamente anterior o acompaña a la infección respiratoria por estos gérmenes.

Este «fenómeno bacteriano» es probablemente el resultado de la utilización o sobreutilización de antibióticos que selecciona cepas multirresistentes muy

agresivas. De ahí que el estafilococo epidermidis considerado habitualmente como un contaminante, en estos pacientes críticamente enfermos debe ser considerado un patógeno temible^(15,42).

Es además sorprendente que unidades en las cuales se utiliza diferentes políticas de uso de antibióticos tienen la misma flora tanto en el tracto gastrointestinal como en las infecciones en otras áreas. Es así que en las peritonitis prolongadas los gérmenes hallados son los mismos cualquiera sea la táctica de tratamiento que se utilice^(11,43-45).

En las peritonitis prolongadas los anaerobios no son importantes contrariamente a lo que ocurre en las peritonitis secundarias donde juegan rol preponderante. Este hecho ha determinado que esas peritonitis prolongadas reciban el nombre de terciarias⁽¹¹⁾.

Las bacterias se originarían en el tracto intestinal y luego alcanzarían otros órganos por migración a través de la pared intestinal alterada.

La presencia de esos gérmenes resistentes en el intestino alto se asocia no sólo a una alta mortalidad por causas no infecciosas sino a un marcado aumento de la infección por bacterias específicas. Parecería que estos pacientes no sólo son víctimas de alteraciones metabólicas severas sino de inmunosupresión sistémica.

Existen trabajos experimentales que demuestran que el intestino puede ser un modulador de la respuesta inmune en los pacientes críticamente injuriados a través de las células de Kupffer que a través de la circulación portal reciben estímulos bacterianos y de productos tóxicos de origen intestinal⁽⁴⁶⁾.

Investigaciones recientes de Keller y cols.^(18,47) han demostrado que la estimulación de las células de Kupffer por las endotoxinas intestinales produce mediadores como monokina, similar a la interleukina, que es capaz de modular la síntesis proteica por el hepatocito.

Una hipótesis que unifica todos estos hechos surge al final de los años ochenta⁽¹⁵⁾ explicando la prolongación de la falla multiorgánica y la persistencia del cuadro clínico de sepsis en el enfermo quirúrgico crítico. Los cambios ocurridos en la flora intestinal asociados con la alteración de la función de barrera del tracto gastrointestinal permiten que los gérmenes patógenos acumulados en el «reservorio intestinal» sean trasladados a la circulación portal y sistémica y alimenten la persistencia del proceso séptico. Todo esto se ve favorecido además por la depresión del sistema retículoendotelial y de la inmunidad sistémica.

Medidas tendientes al cuidado del intestino en el paciente quirúrgico crítico

Dada la evidencia que la rotura de la barrera mucosa intestinal conduce a perpetuar el cuadro clínico de

sepsis y de falla multiorgánica parece razonable establecer medidas para evitar estos hechos.

Fink y cols.⁽⁴⁸⁾ dividen estas medidas en dos grupos.

El primero está destinado a disminuir la posibilidad de lesión de la mucosa intestinal. El segundo grupo de medidas está destinado a limitar las consecuencias de la lesión mucosa si ella ocurre.

I. Medidas para evitar la lesión de la mucosa intestinal

1) Evitar la isquemia mucosa

Para ello la medida más importante es prevenir los estados de bajo gasto haciendo la reposición adecuada de los fluidos perdidos evitando la hipovolemia y si es necesario tonificando la bomba cardíaca mediante el uso de inotrópicos adecuados. Existe un método invasivo de medir el pH de la mucosa digestiva mediante un balón que se pone en contacto con la mucosa entérica y que permite la libre difusión de CO₂ a través de una membrana semipermeable.

La medida del pH mucoso sería un método sencillo y confiable de medir el estado de perfusión de la mucosa gastrointestinal⁽⁴⁹⁾.

2) Drenaje de abscesos y pus en general

El pH mucoso del estómago disminuye en forma inversamente proporcional al aumento del score de la sepsis⁽²⁵⁾.

La acidosis intramucosa en la etapa hiperdinámica de la sepsis parece ser debida a una demanda de oxígeno aumentada. Esta acidosis intramucosa puede ser revertida drenando una colección de pus⁽²⁴⁾. La búsqueda agresiva del foco infeccioso no drenado debe ser considerada en todos aquellos pacientes cuyo pH intramucoso permanece bajo a pesar de una adecuada resucitación hemodinámica.

3) Reduciendo los requerimientos de oxígeno

El drenaje de un absceso es la manera más efectiva de revertir el hipermetabolismo reduciendo los requerimientos de oxígeno.

4) Fármacos vasoactivos

En primer lugar debe proscribirse la utilización de drogas que comprobadamente producen vasoconstricción esplácnica como la adrenalina y los digitálicos.

Es controversial el uso de vasodilatadores espláncnicos en virtud de que pueden producir desigual efecto en diferentes sectores causando efecto robo, pueden tener buenas respuestas a nivel de la muscular sin causar efectos a nivel de la mucosa y finalmente la eficacia de los fármacos difiere según la causa que determine el vasoespasmo.

El isoproterenol⁽⁵⁰⁾ es una de los pocos fármacos que parece ejercer acción vasodilatadora en todos los lechos esplácnicos.

5) Prevención del daño mucoso por el contenido luminal

5.1 Utilización racional de antiácidos

El sangrado por úlceras de stress es una de las complicaciones más temidas en estos pacientes quirúrgicos críticos. El sangrado del tubo digestivo que tiene manifestación clínica y requiere transfusión ocurre entre el 7 y 16% de los pacientes internados en el CTI^(24,51-53), que tienen riesgo de sangrado aumentado⁽⁵⁴⁾ (sepsis, operación mayor, politrauma, insuficientes respiratorios, insuficientes renales, insuficiencia hepatocítica); y en 29% de los grandes quemados⁽⁵⁴⁾ si la prevalencia en una serie de 168 pacientes seleccionados por riesgo entre 800 admisiones al CTI es expresada como porcentaje del total, la prevalencia pasa a 2,9%. A ello se suma que 43% de los pacientes con hemorragia digestiva clínicamente significativa sangran de un sitio extragástrico según demuestra la endoscopia. Entonces la prevalencia total de sangrados por úlcera de stress en una población promedio de pacientes de CTI es probablemente al 1-2%.

La mortalidad global de los pacientes con sangrados macroscópicos por úlcera gástrica de stress en una población promedio es 90%. En esos pacientes sin embargo la muerte se produce por sépsis incontrolada y falla multiorgánica más que por sangrado. El sangrado puede ser simplemente el evento terminal en estos pacientes cuya mortalidad se aproxima a 100%⁽⁵⁵⁾ a medida que el número de sistemas en falla aumenta.

El uso de antiácidos y bloqueadores anti H₂ es de práctica corriente en estos enfermos. Sin embargo su uso indiscriminado no ha determinado una mejora en la sobrevida.

Por otra parte está demostrado que la elevación del pH del contenido gástrico por encima de 4 promueve el crecimiento bacteriano y el riesgo de neumonía nosocomial en pacientes ventilados aumenta⁽⁵⁶⁾. Esto permite decir que los beneficios de la utilización de antiácidos y bloqueadores anti H₂ se ven equilibrados por los riesgos de crecimiento bacteriano en el intestino superior.

El sucralfato parece ser mejor que los antiácidos y bloqueadores anti H₂ en bajar la incidencia del crecimiento bacteriano y la neumonía nosocomial. Es además menos costoso, pero no ha sido más efectivo que un placebo en reducir el riesgo de sangrado masivo por úlceras de stress.

5.2. Evitar el crecimiento bacteriano en la luz del intestino superior

Ello se lograría con 2 medidas capitales. La primera es la ya discutida de no aumentar el pH gástrico a niveles de riesgo.

La segunda es la utilización racional de los antibióticos haciéndola con identificación de gérmenes y estudio de sensibilidades y no en forma amplia guiándose exclusivamente por la curva térmica del paciente.

El mantenimiento de la flora cecal normal parece ser un factor importante para evitar la traslocación bacteriana^(11,15).

6) Mantener la capacidad de la mucosa de reparar los defectos generados por la isquemia

Este objetivo se logra manteniendo una adecuada perfusión de la mucosa y asegurando los requerimientos nutricionales de la mucosa.

Estos enfermos quirúrgicos críticos son enfermos catabólicos. La falta de alimentación enteral se acompaña de proteólisis de los músculos esqueléticos, traslocación de aminoácidos desde la periferia a las vísceras y aumento del consumo de glutamina por el intestino, siendo la glutamina la mayor fuente energética para el intestino.

Si la alimentación no se mantiene a un nivel capaz de satisfacer las demandas metabólicas de la mucosa se llega a la atrofia de las vellosidades.

La alimentación enteral protege al intestino de la disrupción mucosa que se observa en el *shock* en animales de experimentación. La iniciación precoz de una dieta completa y suficiente por sonda (gástrica o yeyunal) limita la liberación de hormonas catabólicas y preserva la masa celular intestinal.

Por otra parte la dieta enteral precoz mejora el balance nitrogenado, aumenta la síntesis de proteínas viscerales y la sobrevida. Además de ello juega un importante papel en mantener la inmunidad gastrointestinal⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

La alimentación parenteral no es un sustituto adecuado debido a que la glutamina no está en buenas concentraciones en las soluciones parenterales. El agregado de glutamina a éstas ayuda a preservar la masa mucosa en animales de experimentación⁽⁶⁰⁾.

II. Medidas para limitar los efectos de la disrupción mucosa en pacientes críticos

Estas medidas están destinadas a prevenir la absorción de endotoxinas o a minimizar las consecuencias de la endotoxemia si ésta se produce. Por el momento estos tratamientos están en etapa experimental y son objeto de una intensa investigación⁽⁶¹⁾.

Entre los tratamientos propuestos debe citarse la utilización de anticuerpos antilipopolisacáridos ya que

éstos constituyen un componente fundamental de la cápsula externa de los gérmenes aerobios gram negativos.

Se ha demostrado aumento de la sobrevida en modelos experimentales utilizando gamaglobulina anti-LPS en situaciones de *shock* hemorrágico⁽⁶²⁾. Otras medidas propuestas consisten en administrar sustancias que al unirse a las tóxicas evitan su traslocación a la circulación. Tal es el caso de la polimixina B administrada por vía enteral en dosis más bajas que las necesarias para lograr efectos antibacterianos⁽⁶³⁾. Finalmente debe citarse la utilización de antibióticos con efecto contra los gérmenes gram negativos aerobios como la kanamicina, utilizada por vía oral.

Se ha demostrado que en animales de experimentación que padecen *shock* o isquemia mesentérica los niveles de endotoxinas en sangre y en contenido fecal descienden si se utiliza kanamicina por vía enteral⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾.

Conclusiones

Existe evidencia creciente de que el intestino es el motor de la falla multiorgánica y de la sepsis mantenida en el paciente quirúrgico crítico y gravemente lesionado.

Al comienzo del siglo Eli Metchnikoff, padre de la teoría fagocítica de la inmunidad, sugirió que el pasaje de microorganismos o sus toxinas desde el tracto gastrointestinal era una causa significativa de mortalidad precoz⁽¹⁵⁾.

Al mismo tiempo propuso la utilización de yogur como tratamiento del complejo problema que hoy conocemos como falla multiorgánica.

Hoy se conoce que la traslocación de bacterias y hongos viables juega un papel importante en este proceso.

Por otra parte aunque estos pacientes reciben fuertes dosis de potentes antibióticos y sus cultivos pueden ser estériles igual permanecen sépticos, quizás como consecuencia de la absorción masiva de endotoxinas procedentes del intestino.

El desafío planteado será entonces:

- Definir más adecuadamente el rol jugado por la endotoxina intestinal en las enfermedades críticas.
- Desarrollar y evaluar medidas para prevenir la disrupción de la mucosa intestinal y la consiguiente alteración de la función de barrera.
- Desarrollar y evaluar estrategias terapéuticas para limitar las consecuencias de la endotoxemia de origen intestinal cuando la barrera entérica se ve sobrepasada.

Bibliografía

1. **Asbaugh DG, Petty TL.** Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135: 865.
2. **Correa Rivero H; Bagnulo H.** Conceptos actuales en sepsis. *Arch Med Int* 1980; 2: 5.
3. **Correa Rivero H, Bagnulo H, Hiriart J, Bagattini J.** Sepsis. El Tórax (Montevideo) 1975; 24: 168.
4. **Correa Rivero H, Hiriart J, Bagnulo H, Bagattini J.** Sepsis manifestaciones sistémicas. *El Tórax* (Montevideo) 1975; 24: 182.
5. **Baue AE.** Multiple progressive or sequential system failure: A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 1975; 110: 779.
6. **Baue AE.** Multiple organ or systems failure. En: Najarian JS, Delaney JP ed.: *Trauma and critical care surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986.
7. **Eiseman B, Beart R, Norton L.** Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 323.
8. **Border J, Chenier R, Mc Menemy R et al.** Multiple system organ failure: muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 1147.
9. **Polk HC, Shields CL.** Remote organ failure: a valid sign of occultintraabdominal infection. *Surgery* 1977; 81: 310.
10. **Hinsdale JG, Jaffe BM.** Reoperation for intraabdominal sepsis. indications and results in modern critical care settings. *Am Surg* 1984; 199: 31.
11. **Meakins J, Marshal JC.** The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Fiddian-Green, RG ed. *Gastroenterology* 1988.
12. **Goris RJA, Boekholtz WKF et al.** Multiple organ failure and sepsis without bacteria. *Arch Surg* 1986; 121: 897.
13. **Goris RJA, Boekholtz WKF et al.** Multiple organ failure; generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* 1985; 120: 1109.
14. **Meakins J, Wicklund B, Forse RA et al.** The surgical intensive care unit: current concepts in infection. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 117.
15. **Meakins J, Marshal JC.** The gut as the motor of multiple system organ failure. *Arch Surg* 1986; 121: 197.
16. **Fox MS, Wilk PJ, Weissmann HS et al.** Acute acalculous cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 13.
17. **Cuevas P, Fine J.** Role of intraintestinal endotoxine in death from peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 953.
18. **Keller GA, West MA, Cerra FR et al.** Multiple system organ failure: modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin-activated kupfer cells. *Ann Surg* 1985; 201: 87.
19. **Keller GA, West MA, Wilkes LA et al.** Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin. Activated kupfer cells II. Mediation by soluble transferable factors. *Ann Surg* 1985; 201: 429.
20. **Kivilaasko E, Fromm D, Silen W.** Relationship between ulceration and intramural Ph of gastric mucosa during hemorrhagic shock. *Surgery* 1978; 84: 70.
21. **Le Gall JR, Mignon PC, Rapin M et al.** Acute gastroduodenal lesions related to severe sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 377.
22. **Marrone GC, Silen W.** Pathogenesis, Diagnosis and treatment of acute gastric mucosa lesions. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 635.
23. **Bulkey GB, Oshima A, Bailey RW et al.** Control of vascular gastric resistance in cardiogenic shock. *Surgery* 1985; 98: 213.
24. **Fiddian-Green, RG, Mc Gough E, Pittenger G et al.** Predicent value of intramural Ph and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983; 85: 613.
25. **Gys T, Hubens A, Neels H et al.** The prognostic value of gastric intramural Ph in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 1222.
26. **Finogold SM.** Microflora of the intestinal tract. In: Wilson, Finegold, Williams ed. *Intraabdominal infection*. New York: Mc Graw-Hill, 1982.
27. **Bounous G.** Acute necrosis of the intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1982; 82: 1457.
28. **Bounous G, Mc Arde AH, Hodgers DM et al.** Biosynthesis of intestinal mucin in shock: relation to tryptic hemorrhagic enteritis and permeability to Curare. *Ann Surg* 1966; 164: 13.
29. **Cheung LY.** Gastric mucosal blood flow: its measurement and importance in mucosal defence mechanisms. *J Surg Res* 1984; 36: 282.
30. **Marston A.** Laboratory studies of intestinal ischaemia. In: Marston A ed. *Vascular diseases of the gut*. Melbourne. Australia: 1986: 40.

31. **Deitch EA, Winterton J et al.** The gut as a portal of entry for bacteremia. *Ann Surg* 1987; 205(6): 681.
32. **Wesley-Alexander J, Luca Gianotti D, Tonya Pyles BS et al.** Distribution and survival of escherichia coli translocating from intestine after thermal injury. *Ann Surg* 1991, 213(6): 558.
33. **Jones WG, Barber AE, Miney JP et al.** Differential Pathophysiology of bacterial translocation after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 1991; 214(1): 24.
34. **Stone HH, Kolb LD, Currie CA et al.** Candida sepsis: Pathogenesis and principles of treatment. *Ann Surg* 1974; 179: 697.
35. **Nolan JP, Hare DK, Mc Devitt JJ et al.** In vitro studies of intestinal endotoxin absorption. Kinetics of the absorption in the isolated everted gut sac. *Gastroenterology* 1977; 72: 433.
36. **Jones WG, Miney JP, Barber AE.** Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 1990; 211: 399.
37. **Maejima K, Deitch EA, Berg RD.** Promotion of burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tract of mice. *Arch Surg* 1984, 119: 166.
38. **Jones WG, Miney JP, Barber AE et al.** Additive effects of thermal injury and infection on the small bowel. *Surgery* 1990; 108: 63.
39. **Demling RH, Lalonde CC, Jin Li-Juan et al.** The pulmonary and systemic response to recurrent endotoxemia in the adult sheep. *Surgery* 1987; 100: 876.
40. **Driks MR, Craven DE, Celli BR et al.** Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with a antacid or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. *New Engl J Med* 1987; 317: 1376.
41. **Owens WE, Berg RD.** Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic (nu- ν) mice. *Infect Immun* 1980; 27: 461.
42. **Forse RA, Dixon C, Bernard K et al.** Staphylococcus epidermidis an important pathogen. *Surgery* 1989; 86: 507.
43. **Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL.** Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986; 29: 247.
44. **Walsh G, Chaisson P, Hedderich G.** The open abdomen: Marlesh Mesh and zipper a method of managing intraperitoneal infection. *Surg Clin North Am* 1988; 68(1): 25.
45. **Wells CL, Rotstein OD, Pruett TL et al.** Intestinal bacteria translocate into experimental intraabdominal abscesses. *Arch Surg* 1986; 121: 207.
46. **Marshall JC, Lee C, Meakins JL, Christou NV.** In vivo hepatic and kupffer cell mediated modulation of the system immune response. *Arch Surg* 1987; 122: 191.
47. **Keller GA, West MA, Harty JT et al.** Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin-activated kupffer cells III evidence for the role of a monokine similar but not identical with interleukin I. *Ann Surg* 1985; 201: 436.
48. **Fink MP, Fiddian-Green RG.** Care of the gut in the critically ill. In: Fiddian-Green RG ed. *Gastroenterology*. 1988: 377.
49. **Fink MP.** Clinical care in the ICU: hemodynamic considerations in the management of the critically ill. In: Fiddian-Green Gastroenterology, 1988.
50. **Chou CC, Kviety PR.** Physiological and pharmacological alterations in gastrointestinal blood flow. En: Granger GN, Bulkey GD ed. *Measurement of blood flow. Application to the splanchnic circulation.* Baltimore: Williams y Wilkins, 1981: 477.
51. **Basso N, Bagarandi M, Materia A et al.** Cimetidine and antiacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. *Am J Surg* 1981; 141: 339.
52. **Groll A, Simon JB, Wigle RD et al.** Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut* 1986; 27: 135.
53. **Border J, Hasset J, Laduca J et al.** The gut origin of septic states in blunt multiple trauma (iss=40) in the ICU. *Ann Surg* 1987; 206(4): 427.
54. **Fiddian-Green, R.G.** Stress ulceration a focal manifestation of mucosal ischemia. In: Fiddian-Green RG ed *Gastroenterology*. 1988: 253.
55. **Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC et al.** Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121: 196.
56. **Metha S, Archer JP, Mills J.** Ph dependent bactericidal barrier to gram negative aerobes: its relevance to airway colonisation and prophylaxis of acid aspiration and stress ulcer syndromes. Study in vitro. *Int Care Med* 1986; 12: 134.
57. **Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF.** The defect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity: the importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 7: 681.
58. **Cerra FB, Shronts EP, Konstantinides NN et al.** Enteral feeding in sepsis: a prospective randomized double blind trial. *Surgery* 1985; 98:632.
59. **Fox AD, Kripke SA, De Paula JA et al.** Glutamine supplemented diets prolong survival and decrease mortality in experimental enterocolitis. *JPEN* 1988; 12(1) (suppl.): 8.
60. **Hwang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ et al.** Preservation of small bowel mucosa using glutamine enriched parenteral nutrition. *Surg Forum* 1986; 37: 56.
61. **Van Deventer SJH, Cate JW, TYGAT GNJ.** Intestinal endotoxemia: clinical significance. *Gastroenterology*: 1988; 94: 825.
62. **Gaffin SL, Grinberg Z, Abraham C et al.** Protection against hemorrhagic shock in the cat by human plasma containing endotoxin-specific antibodies. *J Surg Res* 1981, 31: 18.
63. **Ingoldby CJH.** The value of polymyxin B in endotoxemia due to experimental obstructive jaundice and mesenteric ischaemia. *Br J Surg* 1980; 67: 565.
64. **Cuevas P, Fine J.** Production of fatal endotoxic shock by vasoactive substances. *Gastroenterology* 1973; 64: 285.
65. **Golden GT, Sears HF, Wangsteen SL.** Post Traumatic Cholecystitis. *Am Surg* 1978; 39: 275.
66. **Tamakuma S, Rojas-Corona R, Cuevas P et al.** Demonstration of a lethal endotoxemia of intestinal origin in refractory monoseptic shock. *Ann Surg* 1971. 173: 219.

Comentario del Dr. H. Correa

En primer lugar, debo agradecer a la Sociedad de Cirugía de Uruguay y muy especialmente al doctor Bergalli, esta invitación a discutir un tema que realmente me preocupa mucho, y al cual he dedicado muchísimo tiempo, como es el de la sepsis.

Me ha pasado, como creo que pasa muy comúnmente con el conocimiento médico, que en el transcurso de los años, al ver y asistir continuamente pacientes sépticos he imaginado muchas hipótesis, y he creído conocer los mecanismos que subyacían al cuadro clínico. También he leído numerosas hipótesis de otros que creían haber descubierto el camino secreto de esta patología. El tiempo siguiente me ha demostrado que realmente pocas de las hipótesis resistieron su contraste contra la realidad. Lo que hemos escuchado y lo que vamos a discutir puede ser un buen ejemplo de ello. Pero de cualquier manera como no hay otro camino para avanzar, debemos seguir elaborando y desechando.

Evidentemente que la exposición del doctor Peyroulou ha sido muy completa: sepsis, falla multi sistémica, traslocación bacteriana... uno de los temas de gran actualidad, uno de los temas *vedette*. Su recorrida bibliográfica ha sido extensa y actualizada, demostrando su dedicación a este tópico.

Nosotros —con un grupo de estudio— trabajando sobre el punto entre 1964 y 1980 generamos una definición de sepsis: cuando comenzamos a trabajar en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) observamos (dentro del gran campo que se desplegó cuando se inició esta nueva manera de labor médica) que había un grupo de pacientes que tenían foco infeccioso y fiebre, mientras otro numeroso sector de pacientes críticos eran ajenos a la infección, como pueden ser los infartos de miocardio, estados de mal asmático, etc. Dentro del primer grupo, en los cuales el foco podía ser una neumonía o una supuración intraperitoneal, ocurría con cierta frecuencia un cambio notable a nivel de diversos siste-

mas: aparecía ictericia, edema pulmonar, oliguria, obnubilación..., o ya ingresaban con alguno de estos signos asociados a su cuadro febril. ¿Qué ocurría?... ¿Tenían hepatitis, insuficiencia cardíaca, poco aporte y exceso de sedantes al mismo tiempo? No, no era esta la explicación... sino que los diversos sistemas fundamentales «sucesiva o simultáneamente» mostraban que estaban siendo alterados —en forma muy importante— por la presencia de un foco infeccioso activo que desbordaba las barreras locales. A eso llamamos sepsis. Fue una definición operativa, una manera de nombrar (con una palabra muy antigua signifiante de proceso infeccioso severo) una falla potencialmente mortal de muchos sistemas causada por la presencia de un foco de infección.

Esto ha sido estudiado en el mundo en los últimos dos decenios, y hay grupos y conferencias de consenso continuas sobre el punto. Se busca un nombre... se busca aclarar conceptos y mecanismos... se busca conquistar, comprender, apoderarse (en el sentido de conocer y dominar) de la falla multisistémica, de la «respuesta inflamatoria sistémica», de la sepsis...

En el debate sobre el punto, ha habido una autoridad de la talla de J. Meakins, que ha planteado en un momento llamar sepsis no a la asociación de foco infeccioso y alteración de los sistemas, sino solamente a la falla de los sistemas, al conjunto de los síntomas que demuestran la alteración de los sistemas en respuesta —inadecuada o desproporcionada— a la agresión infecciosa. Personalmente pienso que el término sepsis nunca va a poder desprenderse de su connotación de infección.

Otros han generado para esa respuesta el nombre de: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

¿Cómo se asocia este síndrome de alteración multisistémica —SAM— al foco infeccioso y qué papel se le asigna a la traslocación en ello?

Trataremos de responder dos preguntas por separado:

- 1) ¿Cuál es la relación entre SAM y sepsis y qué papel tiene la traslocación en la generación o mantenimiento del SAM?
- 2) ¿Qué situaciones hemos visto en las cuales la traslocación es la única explicación?

Respuesta al interrogante 1: Veremos cuatro situaciones:

- a) Existe un foco infeccioso comprobado que se sigue de SAM (sin que exista ninguna otra causa que pudiera provocarlo). El foco puede ser una neumonía o una infección urinaria. Se trata sin duda del cuadro que llamamos sepsis.
- b) Existe una causa no infecciosa —en principio— que se acompaña de SAM. El ejemplo puede ser un politraumatismo muy grave en sus primeras horas.
- c) Existe un SAM sin causa demostrable con nuestros medios actuales.
- d) Hubo claramente una sepsis (primera situación mencio-

nada) a la cual pudo eliminarse el foco, pero el SAM continúa. El ejemplo más común es el foco peritoneal eliminado en una o más reintervenciones.

En nuestra experiencia la situación a) (sepsis definida) cuenta para el 80% o más de los casos en que vemos un SAM+fiebre. En esta situación creemos que los responsables del SAM son los gérmenes y las toxinas salidos del foco, y no los contenidos en el intestino.

Para la situación b) existe una causa no infecciosa en principio.

En la situación c) no conocemos causa probable, y la traslocación puede ser invocada.

En la situación d), para la cual fue imaginada la hipótesis de la traslocación en un primer momento, es posible que los gérmenes y toxinas provenientes del intestino (inicialmente no comprometido) jueguen el papel protagónico.

Respuesta al interrogante 2: En nuestra experiencia y la de nuestro equipo de trabajo hemos asistido en algunos casos, bastante esporádicos en el tiempo, en que la salida de gérmenes o toxinas de un intestino no efraccionado, aunque sí traumatizado en grado variable, ha sido la única explicación para el cuadro clínico ocurrido a posteriori en los pacientes.

- a) Pacientes que intervenidos por una oclusión intestinal mecánica, y teniendo en el preoperatorio solamente signos locales, se les ha practicado maniobras intraoperatorias para hacer progresar el contenido intestinal. Se ha visto que desarrollan en el posoperatorio inmediato un cuadro de *shock* séptico grave.
- b) Pacientes que en el curso de una oclusión intestinal por bridas han hecho un cuadro clínico de bacteriemia con hemocultivos positivos para enterobacterias. Intervenidos a continuación se ha comprobado solamente una oclusión, sin lesiones intestinales y sin colecciones peritoneales. La evolución en el caso recordado fue satisfactoria.
- c) Pacientes que luego de un traumatismo abdominal grave, sin efracción ni equimosis del intestino en la cirugía subsiguiente han desarrollado en la semana siguiente abscesos distantes (hígado, periarticulares) ocasionados por bacterias que solamente están en el intestino.

En estos tres casos recordados, la única explicación lógica sería la existencia de un punto de partida intestinal —en un intestino sin lesiones macroscópicas— de los gérmenes causantes de *shock*, bacteriemia o abscesos.

Pensamos que la traslocación bacteriana puede explicar algunas cosas, pero no es la explicación final de las fallas multisistémicas, o SAM o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la Sepsis.

Pensamos que en la comunidad médica deben explorarse estos caminos, y que el doctor Peyroulou es el emergente de nuestra comunidad que lo explora, en forma erudita, y nos lo comunica, y le estamos muy agradecidos por ello.

Comentario del Dr. Celso Silva

Yo me sumo a las felicitaciones con respecto al trabajo del doctor Peyroulou, es un trabajo muy serio. Explora la literatura extensivamente y es evidente que ha pensado el tema.

El comentario fue dividido en tres partes.

Primero se hace un análisis histórico de las fallas multisistémicas, luego analizar el papel del intestino, el mantenimiento de las fallas multisistémicas, en cierto grupo de pacientes y por último se enumeran algunas medidas que el

autor considera que en este momento se preconizan en el tratamiento y profilaxis de esta situación. Nosotros hemos visto evolucionar este tema de las fallas desde que eran no multisistémicas sino unisistémicas o univiscerales. Primero se empezó a estudiar que había órganos que fallaban específicamente o con más frecuencia. Durante la guerra de Corea, el doctor Francis Moore fue enviado para ver porqué se morían los enfermos correctamente operados y correcta-

mente resucitados. Llegó a la conclusión de que morían por falla pulmonar, sobre todo por edema pulmonar progresivo.

Este cirujano, que en ese momento era el cirujano más prominente de todos los Estados Unidos, escribe una monografía que se llama insuficiencia pulmonar postraumática. Esto ocurría en el año 1960. Hasta ese momento se explicaba la muerte de la mayor parte de los enfermos con traumatismos graves, pero particularmente con componente séptico, por la insuficiencia renal. La insuficiencia renal desde hace muchos años puede ser tratada adecuadamente. Puede contribuir a la muerte pero no es el factor principal, si no se explicaría que enfermos anéfricos vivan en condiciones normales correctamente tratados.

Bauer fue el primero en describir no sólo las fallas multisistémicas, sino que además establece una cronología secuencial de las fallas y se aventuró a hablar de la interacción de un sistema con otro. El planteó las reales dificultades que hay con un enfermo portador de edema pulmonar que tiene además insuficiencia renal. Si tratamos de mejorar la volemia y la diuresis agravamos el problema pulmonar. Esto es conocido por todos ustedes.

En la década del 80, varios autores, entre los que destaca Jonathan Meekins de Montreal, comienzan a destacar el papel de las bacterias intestinales que migrando desde la luz pasan a la submucosa del intestino. De allí, por vía linfática, venosa y transmural desarrollan alteraciones a nivel hepático y sistémico. En realidad, hace más de 70 años que se sabe que las bacterias intestinales pueden migrar a través de la mucosa intestinal en ciertas condiciones, aun sin solución de continuidad anatómica de la misma. Nosotros ya documentamos esto en el año 1960.

Quiero mostrar dos o tres diapositivas del año 1960 de un trabajo experimental hecho por mí. Estudiamos un grupo de animales sometidos a oclusión intestinal mecánica, encontramos bacterias en la pared intestinal. La anatomía patológica de esta pared, informó sistemáticamente que no había necrosis. Las bacterias comenzaron a pasar a los 15 minutos de iniciar la experiencia, en el exudado de la superficie del asa clostridium, cocos y bacilos. Los encontramos en la submucosa al principio y después en la serosa y subserosa. La pared intestinal tenía al principio congestión pero estaba anatómicamente normal, sin solución de continuidad.

El modelo experimental era una oclusión mecánica que comprometía los vasos venosos. Queríamos estudiar los gérmenes que pasaban, así como toxinas de origen tisular y bacteriano que fueron estudiadas en ese momento por el Dr. Estable.

¿Porqué surge la hipótesis de que el intestino es el motor en las fallas multisistémicas? Plantear esa hipótesis es explicar la gravedad del enfermo por el intestino. Hay un cúmulo de evidencias de tal peso que sería absurdo negar el papel del intestino en las fallas multisistémicas. Nosotros escuchamos y leemos estos argumentos pero el peso de las evidencias nos empuja a pensar que esto es así. Es probable que esto se plantee porque no tenemos otra explicación, yo no sé

porqué hay enfermos que continúan sépticos y se mueren sin foco evidente. No sé porqué ocurre esto. Esto ha llevado a muchos a echar mano a una hipótesis como esta que se presentó hoy aquí. Creo que hay una serie de elementos que permiten suscribirse a ella. Yo por el momento lo hago con muchas reservas, estoy muy expectante y sigo el movimiento de la literatura. Creo que hay un entusiasmo exagerado en este sentido porque como se dijo hoy acá, normalmente los gérmenes pasan a través de la pared en condiciones fisiológicas. Hay un estudio del Dr. Estefan hecho en el servicio del Dr. Raúl Praderi que obtuvo muestras de la vena porta en pacientes sin patologías esplácnicas. Recuperó gérmenes en un porcentaje muy alto. Es fisiológico que los gérmenes intestinales pasen a los linfáticos y a las ramas de la vena porta. Por algo 70% de los macrófagos están en el hígado y los gérmenes que no fueran atrapados allí lo serán por los macrófagos alveolares del pulmón.

Yo me hago una pregunta, ¿realmente es el intestino quien sostiene a las fallas multisistémicas o habrá otras causas? Si fuera el intestino el causante de la sepsis sin foco, ¿porqué a pesar de la profilaxis específica no se ha mejorado la sobrevida de estos enfermos?. A mí los datos experimentales me sirven de poco. Que la kanamicina disminuya la densidad o el recuento de colonias en un animal de experiencia para mí no es extrapolable a lo que está sucediendo con nuestros pacientes en condiciones patológicas. Si esas medidas profilácticas fueran eficientes, ¿porqué se siguen muriendo enfermos sépticos «sin foco»?

Entonces, hay varias interrogantes que quedan planteadas, ¿el intestino es realmente quien sostiene o perpetúa la falla multisistémica? ¿las pruebas que se tienen alcanzan para afirmar esto? A mi juicio, no por el momento. El saber que hay profundas alteraciones anatómicas y funcionales del tubo digestivo, que son reales, son suficientes para afirmar que esas alteraciones a nivel de ese aparato digestivo permitan explicar el curso evolutivo de esos enfermos.

Termino diciendo esto: mientras estas preguntas no puedan ser contestadas, considero que debemos permanecer expectantes, evitando sobrevalorar el papel de un solo órgano en el tema de las fallas multisistémicas.

Mientras tanto, como lo dijo el Dr. Peyroulou, debemos recordar que la búsqueda obsesiva de un foco séptico extra o intraabdominal y la reintervención ante la mínima sospecha encuentra siempre lugar en el manejo de estos enfermos, y saber seguir los pasos tácticos de la exploración abdominal de estos enfermos. También es necesario puntualizar que no basta abrir el abdomen para ver si se encuentra un absceso, sino que la cantidad de pasos tácticos y técnicos durante la exploración abdominal, pueden establecer la diferencia entre encontrar un absceso o no. A veces se revierte la situación drenando el absceso con un volumen que puede no tener más de dos ml y recordar por último, que de cada 100 pacientes que mueren de sepsis, la autopsia muestra que 60% tienen uno o más focos sépticos.

Comentario del doctor Beveraggi

Agradezco mucho que me hayan invitado. He escuchado muy atentamente la exposición del Dr. Peyroulou, que ha transitado por caminos fisiopatológicos conocidos desde hace mucho tiempo, para lo que me gustaría decir, primeramente, que no creo que la exposición de Peyroulou quiera

decir que en toda falla multisistémica la única causa es el intestino delgado.

Nadie desconoce la función del foco y que hay que drenarlo precozmente, que hay que buscarlo. Son cosas que estamos de acuerdo en forma total. Lo que yo aprendí

desde hace unos cuantos años —en 1973 fuimos premiados en la Academia Nacional de Medicina por un trabajo del Hospital Italiano que se llamaba «Hallazgos anatomopatológicos en los enfermos muertos en terapia intensiva»— y a nosotros nos llamó la atención, la importante difusión de las microvellosidades intestinales que tenían estos enfermos. Empezamos a decirlo porque lo veíamos, no porque inventáramos nada, y esto lo quiero decir como yo lo diría siendo joven, que acá el intestino delgado existe, y es un órgano de una riqueza neuroendócrina vasoactiva e inmunológica que nadie conoce todavía y sobre todo nosotros, que ninguno de los que estamos acá es científico.

Nosotros leemos cosas, escriben los fisiólogos y extrapolamos: el intestino delgado, hasta hace 20 años, para el cirujano era como un caño. Ahora sabemos más de patología, significa que hay conductas que las hemos hecho nosotros los cirujanos, que reconocemos que eran agresivas para el buen funcionamiento del intestino delgado.

Yo voy a decir dos cosas, pero no voy a entrar en controversias, creo que lo que definió el Dr. Correa —que admiro mucho y admiro su conocimiento acerca de la sepsis— está ahora en plena discusión. Yo no sé quién tiene razón; yo también me adscribo a la idea de que sepsis tiene algo que ver con bacterias, pero ojo que se pueden producir sepsis sin bacterias y que están tratando de darle a la sepsis, más que al origen, en darle como la cascada o la hiper-reacción que algún organismo produce frente a una agresión, la mayoría de las veces bacteriana, pero sin aventurarse a decir cuál es verdad.

Diría que están apareciendo las líneas que incluso dicen que en vez de estimular al fagocito «eduquémoslo», porque por ahí sobreactúa, estudiando en qué las puede parar.

Les quiero decir una cosa, pero insisto: nada de controversias; me parece que en el hombre se produce proliferación bacteriana, y frente a la agresión está total y absolutamente demostrado en todos los trabajos hechos en el mundo, en enfermos quemados que son agredidos y que se los puede seguir de una manera total.

Un trabajo experimental que les recomiendo sobre un tema que me tenía muy preocupado —no digo que sea la verdad, pero que lo explica experimentalmente— es por qué algunas pancreatitis muy agresivas hacen complicaciones sépticas 7, 9 o 14 días después.

Hicieron dos modelos experimentales: a unas ratas se las anestesió, se las laparotomizó y se realizó cierre de la laparotomía; a las otras se les agregó una pancreatitis aguda experimental por una ligadura biliopancreática.

De las doce ratas que hicieron pancreatitis, todas —sin excepción— tenían bacterias del contenido intestinal en los ganglios, en el hígado, en el bazo y en el páncreas; de las que no habían tenido pancreatitis: de 14, 4. Sin embargo, algunas hechas 96 horas después, había regresado, como si el organismo se hubiera defendido bien de esa traslocación inicial.

Midieron la traslocación por uso del Manitol celulosa, lo pudieron comprobar, pero lo más importante de todo, es que una rata con pancreatitis que no hubiera alterado totalmente la flora microbiana en el estómago hasta el ciego —vale decir traslocación, enlentecimiento, hiperaumento floral en el intestino delgado— podría explicar por qué algunas pancreatitis aparecen con complicaciones sépticas una semana o 15 días después.

No sé si esto es así; esto es una línea; pero lo que yo quiero decir a los médicos jóvenes, que cuando traten una pancreatitis, no usen cosas que no sirven para nada como los bloqueadores H2, y no agredan al intestino que ya suficientemente agredido está. La idea es que el intestino existe; no lo agredamos nosotros.

Los bloqueadores H2 todo el mundo sabe que no sirven absolutamente para nada. Otra cosa que les quiero decir que en la línea de trabajo de hoy, mayoritariamente se acepta que la decontaminación intestinal no se usa más. No hay ningún trabajo importante que demuestre que la decontaminación intestinal mejore al paciente; no digo que no hay que hacerla, digo que hasta ahora, todo lo que se usó está en revisión.