

Tartekari molekularrak eta hutsegite multiorganikoa egoera septikoetan

Koldo Martinez Urionabarretxea

Mediku Intentsibista. Nafarroako Ospitalea. IRUÑEA

Abstract

There is scientific evidence of the role that some monokines, also called molecular mediators, liberated by the monocytes in peripheral blood, play in the development of the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) in the septic patient. Even though a central role was attributed to endotoxin, more recently it has been conferred to Tumor Necrosis Factor (TNF). This cytokine mediates the liberation of other substances (interleukines, among them) which in turn activate endothelial cells promoting the liberation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1).

To analyze the influences of endotoxin, TNF and PAI-1 in the development and prognosis of MODS, we prospectively studied 30 patients with MODS. To estimate the variability of the mediators, a group of 30 healthy volunteers in their usual workplace was also analyzed.

Cuantitative variables were compared through the Student's test, and cualitative ones with Fisher's test.

Mortality was related to age, to number of dysfunctioning organs, and to length of stay in the Intensive Care Unit. There was significant difference for endotoxin, TNF and PAI-1 between the groups. TNF and PAI-1 levels get higher with the number of dysfunctioning organs, which might make them good indicators of prognosis in MODS.

Laburdurak

AIU	Arreta Intentsiboen Unitatea
B.b.	Batezbestekoa
C3a	Konplementuaren 3 frakzioaren anafilotoxina aktibatua
C5a	Konplementuaren 5 frakzioaren anafilotoxina aktibatua
DMOS	Disfuntzio multiorganikoaren sindromea
<i>E. coli</i>	Escherichia coli
e-PA	Ehunetako Plasminogeno-aktibatzailea
FiO ₂	Inspiratutako oxigeno-frakzioa
HADS	Helduaren Arnas Distressaren Sindromea
lagle.	laguntzaile
LPS	Lipopolisakarido
PAI-1	Plasminogeno Aktibatzailearen Inhibitzailea-1
PEEP	Espirazio-bukaerako presio positiboa
pNA	para-Nitroanilina
D.E.	Desbidazio estandarra
TNF	Tumore Nekrosi Faktorea
TNF-gb	TNF giza birkonbinatzailea

Hipotesia eta ikerketaren helburuak

Egoera septikoen patogenia oso eztabaidatua izan da azken uneotan, eta gero eta sakonago ezagutu ahala aldaketa asko jasan du. Hainbat teoria erabili izan da denboran zehar sepsia adierazi asmoz: 1967.eko Hardamg-en teoria toxiko-zuzena, 1969.eko interpretazio toxiko-alergikoa, 1982.eko leukozito-endogenoarena, 1984.eko interleukinena, eta egungo Tumore Nekrosi Faktore (TNF) eta Plasminogeno Aktibatzailearen Inhibitzaila-1 (PAI-1) delakoena.

Eri septizemikoengan TNF eta PAI-1 delakoak askatzean eta disfuntzio multiorganikoaren sindromea (DMOS) delakoaren sorrera edota mantenimenduan beren (eta era berean endotoxinaren) ekintzak sakonago ezagutu nahi dira.

Sarrera

Hutsegite multiorganikoaren sindromea lehen aldiz 1975. urtean aipaturiko koadroa da (1), hainbat organo-sistemaren narriadura progresiboak duena (2), eta paziente-talde ezberdin askorengan izaten dena (3-5). Hutsegite multiorganikoaren izena Eiseman-ek proposatu zuen 1977. urtean (4). Kritikoki gaixorik dauden eriengan funtzio organikoen alterazioen garapenak daukela eta bestela adierazi ezinako sindrome klinikoa dagoela izendatzeko "Gutxiegitasun organiko progresibo edo sekuentziala" (1), "Huts multiorganikoa" (4), eta "Huts organiko multisistemikoa" (6) deitutako kontzeptuak erabili izan dira. Izen hauek deskribatzen duten gertaera gero eta maizago izaten da; ez bizi-laguntza teknologiaren aurrerapenen ondorio gisa bakarrik, baizik eta teknologia hau gero eta arrisku handiagotan dauden eriengan aplikatzen delako.

DMOS proportzio epidemikoak lortzera heldu da, eta Arreta Intentsiboen Unitate (AIU) kirurgikoetan ingresaturiko pazienteen % 50-80 hiltzeko arrazoia izatera heldu da. DMOSaren kostuak itzelak dira (3,7), koste ekonomikoa kasu batzuetan 385.000 dolarreraino heltzen delarik (2). Gainera, bai pazienteengan eta bai beren familiengan sortzen duen karga emozionala ikaragarria da. Bestetik, are eta larriagoa da DMOS finkatua duten erien heriotza-tasa koadroa lehen aldiz deskribatu zenetik nabarmen ez hobetu izana (8-11).

Epidemiologia eta pronostikoa

Tilney-k eta laguntzaileek (12), eta Skillman-ek eta lagle-ek (13) DMOSez eginiko deskribapenari jarraituz, klinikoei "kontrolatu ezinako" sepsiaren eta urrutiko disfuntzio organikoaren arteko harremana onartu zuten (1,14). Hasieran DMOS kontrolatu ezinako edo ezkutuko infekzioaz lotuta zegoela pentsatu bazen ere (6,15), hainbat egoera kliniko ezberdinetan detektatu izan da, hots, traumatismo mekaniko (16) eta termikoetan (17,18), pankreatitisetan (19), eta skock (20) delakoetan. DMOS azaltzearekin maizen erlazionatu diren germenak Gram negatiboak izan dira (21), batez ere biriketetan edo sabelaldean kokatzen direnean (22).

Esan bezala, hainbat ikerketa klinikok ezkutuko infekzioa jo zuen (6,15,23,24) DMOSaren korrelatu klinikorik garrantzitsuentzat. Hala ere, beste ikerketa batzuek disfuntzio organiko sistemikoa tratatu gabeko infekzio-fokurik gabe ere izan daitekeela (25-27), eta esperimentalki endogenoki sorturiko hanturaren tartekari batzuen infusioak ere sortaraz dezakeela (28-31) frogatu dute. Are gehiago, berriki bukatutako lan

batzuek banakako organoen arteko harreman konplexua dagoela frogatu dute. Horren bitartez, organo baten disfuntzioak beste batengan lesioa izateko anplifikazio-prozesua sor dezakeela uste da.

Pronostikoa, beste edozein aldagairekin -horien artean DMOSari hasiera eman dion prozesua bera kokatzen dugula- ez eta disfuntzioa duten organoen kopuruarekin erlazionatzen da. Badirudi disfuntzioaren iraupenak ere nolabaiteko eragina duela DMO-Saren emaitzan (32). Ikerketa batean, hilkortasuna organo bakar baten disfuntzioa zutenentzat edo 24 ordu baino gutxiagoko iraupenarentzat % 22koa izan zen, baina 7 egun geroago % 41era igo zen (32). Heriotza-tasa, disfuntzioa hiru edo organo gehiagotan izan bazen, lehen 24 orduetan % 58koa zen eta % 100koa zen disfuntzioak 4 egun baino gehiago irauten bazuen. Knaus-ek eta lagle.ek ere (33) DMOS zuten erien adina eta hilkortasuna erlazionatu dituzte.

Fisiopatologia

Hainbat hipotesi garatu da DMOS iraunarazteko eta garatzeko eragilea den mekanismoa adierazteko. Hipotesi ezberdin hauek baloratzeko, kontuan eduki behar dira: a) sindrome honetan disfuntzio organikoa berezia dela, zeren eta disfuntzionatzaile bihurtzen diren organoak ez baitira jeneralean zuzenean lesionaturikoak edo ez baitute oinarritzko eritasun-prozesuan zuzenki parte hartzen; b) bada eritasunaren hasieratik eta urrutiko organoen lesioak sortu arte aldakorra den eta egun edo aste batzuetan irauten duen leho-epe bat.

Gaur egun uste denez, jasailea ez da bakterio inbasorengatik edo ehun kaltetuen produktuengatik eritasuna sufritzen duen sujeto

pasiboa, baizik eta berak ere aktiboki hartzen du parte suntsitze-prozesu horretan.

Egun argi dago zitokinak (eta jasaleak bakterio inbasorei edo beren produktuei aurre egiteko sorturiko beste molekula batzuk) erantzun septikoaren, disfuntzio organikoaren (besteak beste Helduaren Arnas Distressaren Sindromearen (HADS)) eta DMOSaren tartekariak direla.

Endotoxina proposatu da sindrome honen tartekari giltzarri gisa, zeren eta DMOSean maiz izaten baitira Gram negatiboek sorturiko infekzio edo bakteriemiak, eta endotoxinak berak Gram negatiboek sorturiko infekzioetan izaten diren aldaketa fisiopatologikoetatik asko berriz sortzen baititu (34). Badirudi endotoxinak bere eragin toxiko handiena jasaileari hainbat faktore endogeno askatu eta neurritz gain produzitzera behartuz lortzen duela. Shock endotoxikoa jasailearen sistema eta zelula endogenoen, batez ere makrofagoen, aktibazioaren bitartez lortzen da (35,36) dirudienez.

Endotoxinak konplementuaren bide klasikoa eta alternatiboa aktibatzen ditu, eragin baso-zabaltzaile eta immuno-modulatzaileak duten konplementuaren 3 eta 5 frakzioen anafilotoxina aktibatuen (C3 eta C5aren) produkzioa bultzatuz eta bide horretatik ere makrofago eta neutrofiloen aktibazioa (37) bultzatuz. Endotoxemia klinikoa eta esperimentalak, koagulazio-sistemaren aktibazioarekin eta iskemia eta lesio organikora gida dezaken ondorengo tronbosi mikrobaskularren garapenarekin daude loturik (38,39).

Suffredini-k eta lagle.ek (40) 1989.ean pertsona osasuntsuei endotoxina benabarretik sartzearen eraginak eta endotelio bas-kularrean duen eraginak ikertu zituzten. Hasieran zegoen erantzuna ehunetako plasminogeno-aktibatzailea (e-PA) delakoaren aktibitateak gora egiten zuela frogatu zuten. Gorakada hau endotoxina sartu eta hiru

ordura bat-batean, eta PAI-1en mailen gorakadarekin batera, gelditzen zela ikusi ahal izan zuten. Beraz, endotoxina sartu eta hiru ordura PAI-1en aktibitateak gora eta e-PARENak behera nabarmen egindako egoera prokoagulatzailea izaten da. Beste ikerketa batzuek PAI-1 shock septikoaren iragarle gisa balio dezakeela iradoki zuten, ehunen oxigenazio gabeziara bidera dezaketen mikrotronboen sorreran eta mantenimenduan duen zereginagatik (41). Ildo berekoak dira PAI-1en gorakada bakterio-infekzioan (42) eta sepsian (43) egiaztatzen duten Páramo eta lagle.en lanak.

Hesselvik-ek eta lagle.ek (44) AIUn ingre-saturiko eta sepsia zuten pazienteengan PAI-1en maila handi eta iraunkorrak heriotzara zeraman eboluzioarekin erlazioatu zituzten. Aurkikuntza hau baieztatu egin du oraintsu argitaraturiko Lorenteren eta lagle.en lan batek (45).

DMOSaren garapena adierazteko infekzioa bera ez zela gauza onartzeak eta lesio eta hanturaren oinarritzko biologia sakonago ezagutzeak, beste hipotesi baterantz gidatu zuen ikerketa. Honen arabera, lesio organikoa eta DMOS erlazioaturik lirateke makrofago aktibatuek sorturiko zitokina eta beste produktuak kontrolik gabe sortu eta askatzearekin (37,46).

Lipopolisakariko (LPS) delakoak arratoiengan induzitzen duen heriotzaren prebentzioa TNF-giza birkonbinatzailea (TNF-gb) delakoaren kontrako antigorputzen bitartez lortu zenean (47,48) iradoki zen lehen aldiz TNFak sepsis eta DMOSaren patofisiologian duen garrantzia. Geroago, era berean, TNFren kontrako antigorputzek *E. coli*-ren bakteriemia-ereduetan arratoi eta tximuengan superbibentzia hobetu egiten zutela ikusi zen (49,50).

Hainbat ikerketa klinikoren datuek argi iradokitzen dute TNF tartekari garrantzitsua dela

sepsis, shock septiko eta DMOSaren bilakae-ran. Gizon-emakume bolondresei LPS-dosi txikiak (4 ng/kg) injektatzen zaizkienean, TNF 90-120 minutu geroago bere onera etortzen da, eta maila gorenak sepsiaren ezaugarri diren sukarra, takikardia, eta fase akutua- ren erreaktanteen mailarekin erlazioatzen dira (51,52). Gizon-emakume bolondresei TNF-gb injektatzen zaienean, sepsis konpen- tsatuaren ezaugarri diren erantzun metaboli- ko eta hemodinamikoak eta egoera hiperdina- mikoa (bihotz-indizea igota eta erresistentzia sistemikoa jaitsita) ezabatu egiten dira (53-55). Kritikoki eri dauden pazienteengan ere, TNF-maila altuak egon daitezke, eta gainera hilkortasunarekin erlazioaturik daude (56-58). Hala ere, TNF-maila altuak ez dira esan- guratsuak sepsis klinikoan (59), eta determi- natzen errazago diren beste parametro batzuk baino garrantzi txikiagokoak dira. Horieta- koak dira oinarritzko eritasunaren larritasuna eta adina (60). TNF masiboki askatzea seguru asko gertaera goiztiar eta iragankorra da shock septikoan. Sepsis eta DMOSaren fase subakutuan, TNF gutxiago isur daiteke, orduan ehunen eta organo-sistemen funtzioei erasateko era autokrino edo parakrinoz aktuatzeko duen eraginik. Are gehiago, nahiz eta TNF-gb-aren kontrako antigorputz monoklo- nalek LPSak induzituriko heriotza prebeni- tzen dutela jakin arren (47,48), ez ziren era- ginkorrak izan giza sepsiaz berdintasun han- dia goa duen peritoneobarneko sepsis subaku- tuaren animalia ereduak (61).

Hainbat lanek, besteak beste Damas-en (56) eta Pinsky-ren (62) eta beren lagle.enek, AIUko paziente septikoen TNF- maila altuen iraunkortasuna erien pronos- tiko txarrarekin erlazioatzen dute.

DMOSaren sorreran parte hartzen duten oinarritzko elementu integratuak kontrolatu gabeko erantzun immuno-inflamatzailea eta ehunen hipoxia direla uste da gaur egun.

Prozesua hainbat sistema efektore eta homeostatikori erasaten dion gertaera kliniko abiarazleaz hasten da. Jeneralean ongi kontrolatuak dauden sistema homeostatiko hauek aldatzen direnean elkarri eragiten diote anplifikatu edo modulatzeko. Hesteetatik edo ehunetatik deribaturiko bakterioek eta endotoxinak ondoko funtzioak beteko dituzte: makrofagoak zitokinak isur ditzaten aktibatuko dituzte, zelula endotelialen fenotipo proinflamatorio eta prokoagulatzailea bultzatuko dute, proteasen eta antioxidatzaileen produkzioa sustatuko dute, eta koagulazio eta konplementu-sistemako kaskada proteinikoak aktibatuko dituzte. Kaskada proteinikoetatik eta leukozito aktibatuetatik deribaturiko produktuek, era berean, oxigenoa askatzeari areago erasan diezaiokete mikrozikulazioan duten eraginagatik (63-65), une berean heste-iragazkortasunaren maila igota hesteetatik bakterioen edo beren produktuen translokazioa indartzen dutelarik (66,67). Antzerako zikloa gerta daiteke hasierako eraginaren ondoren makrofagoen edo mikrozikulazioaren mailan. Inflamazio edo infekziozko egoerek, tartekari inflamatzaile endogenoen bitartez, oxigenoa ehunetatik askatzea alda dezakete (66,68) eta hestearen iragazkortasun-maila igo (69). Aipatutakoagatik, DMOS, kontrolik gabeko infekziozkoa izan ala ez-lesio abiarazlearen emaitza baino gehiago, jasailearen kontrolik gabeko erantzunaren ondorioa izan daiteke. Izan ere, erantzunak berak, behin eta berriz izaten den eragin gehigarriaren papera joka dezake, horrela sorgin-gurpil hilgarria ixten duelarik (8,70).

Material eta metodoak

AIUn ingresaturiko 30 pazienteek osaturiko taldea ikertu da prospektiboki. Besteak

beste endotoxina, TNF eta PAI-1 ikertu dira. Endotoxina, TNF eta PAI-1en mailek izan dezaketen aldakortasuna zehaztu ahal izateko, beren ohizko lanean, beren borondatez eta infekzio-zeinu eta sintomatologiari gabeko 30 pertsonaz osaturiko kontrol-taldea ikertu zen.

Metodoak

Ikerketa honetako pazienteek DMOSaren inklusio-irizpideak bete behar zituzten, hots, paziente akutua izanik, interbentziarik gabe homeostasia mantenezina bihurtzen zuen funtzio organikoaren alterazioa eduki behar zuten. Horretarako gutxienez BI sistema organikoren disfuntzioa behar zuten. Sistema organiko bakoitzaren disfuntzioa ondorengo irizpide hauetan oinarritzen zen:

- Arnas sistema: murrizketa-patologiari gabe, arnas maiztasuna >45 /minutu; edota 3 egun edo gehiagoko aireztapen mekanikoa, edo $FiO_2 > 0,4$, edota PEEP > 5 cm H_2O .
- Bihotz-hodietako sistema: batezbesteko presio arteriala <50 mm Hg edo bolumen kargen edo droga basoaktiboen beharra presio arterial sistolikoa >100 mm Hg mantentzeko; edota bihotz-maiztasuna <50 /min; edota takikardia edo fibrilazio bentrikularrak.
- Gernu-sistema: kreatinina serikoa >3 mg/dl, hala oliguria nola poliurian.
- Neurologi sistema: Glasgow Koma Eskala <6 (sedaziorik gabe edota oinarrizko eritasun neurologikorik gabe)
- Hemokoagulazio-sistema: hematokrito $<20\%$; edota leukozitoak <3000 /ml; edota plaketak <50.000 /ml; edota protrombina-indizearen $\% 40$ ko beherakada.
- Liseri-sistema: 24 orduan gutxienez bi odol-unitateren transfusioa behar duen

endoskopiaz diagnostikaturiko odol-
-isurketa; edota endoskopiaz diagnostika-
turiko enteritis nekrotizatzailea; edota kon-
firmazio kirurgikoz diagnostikaturiko pan-
kreatitis hemorragikoa edota hesteetako
perforazioa edota kolezistitis alitiasikoa.

Laborategiko determinazio orokorrak

Odol-laginen ateratzea:

- 5 ml, hematokrito eta zenbaketa-formula
- 10 ml, sueroaren profil biokimikoa
- 10 ml, koagulazioa
- 5 ml, ionograma
- 2 ml, azido-baseen oreka

Proba guzti hauek metodo klasikoez egin ziren.

Endotoxinaren determinazioa

Odol-lagina (5 ml) hodi heparinizatuan gordetzen da. Izotz artean mantentzen da endotoxina degrada ez dadin.

Odola 10 minutuz 4 °C-tan 200 x g zentrifugatzen da, plaketatan aberatsa izango den plasma lortu ahal izateko.

Bakterio Gram-negatiboen endotoxinaren bitarteko Limulusaren Lisadoan proentzima baten aktibazioaren katalizazioa du oinarritzat teknika honek. Horrela sorturiko entzimak S-2423 substratutik p-nitroanilina (pNA) askatzen du. Erreakzioa azido azetikoaz gelditu ondoren, pNAren askapen-tasa fotometrikoki neurtzen da. Korrelazio lineala dago zurgapenaren eta endotoxina-kantitatearen artean. (Coatest Endotoxin, KABI Diagnostica).

PAI-1-en determinazioa

Odol-lagina (5 ml) zitrato trisodikotan gordetzen da, berehala izotz artera sartzen delarik. Plasma 10 minutuz 40 °C-tan egin-

ko zentrifugazioaren ondoren lortzen da, eta -70 °C-tan metatzen da.

Teknika, plasmari e-Pa erantsi eta 4 aldiz baino gehiagotan 0,02M Tris HCl, 0,1M NaCl, % 0,01 Triton X-100 disoluzioan diluitu ondoren minutu batez 37 °C-tan inkubatzeko da. Laginak 0,16M HClrekin azidotzen dira eta 10 minutuz giro-tenperaturan inkubatzeko dira. Ondoren, e-Pa hondarra espektrofotometriaz neurtzen da.

TNF-aren determinazioa

Odola (5 ml) hodi heparinizatuan biltzen da. Plasma 10 minutuko 40 °C-tan eginiko zentrifugazioaren ondoren lortzen da, eta -70 °C-tan metatzen da.

Teknikaren oinarria TNFren kontrako antigorputzak eranstea da. Bi fase ditu: lehenbizikotan, TNFren kontrako antigorputzez estaliriko hodiak TNF estandarrez (0-5.000 pg/ml) 200 ml-rekin inkubatzeko dira, eta I¹²⁵ekin markaturiko TNFren kontrako monoklonalez ondoko inkubazioaz lorturiko balioez kontzentrazio-kurba determinatzen da. Bigarrenean, arazolaginak berdin inkubatzeko dira, eta erradioaktibitate-hondarra gamma-kontatzaileaz determinatzen da. Erradioaktibitateak antigenoaren kontzentrazioarekin proportzioa mantentzen du. Laginen TNFren kontzentrazioa kurba estandarrean lorturikoetan interpolazioa egin da lortzen da.

Beste determinazioak

Aipatu beharrezko dira arnasketa-determinazioak, bakteriologikoak eta hemodinamikoak.

Analisi estatistikoak

Lagin koalitiboak Fisher-en testaz ikertu ziren. Student-en testa aplikatu da aldagai

kuantitatiboak analizatzeko. Lan honetan eskaturiko adierazgarritasun-portzentaia, $p < 0,05$.

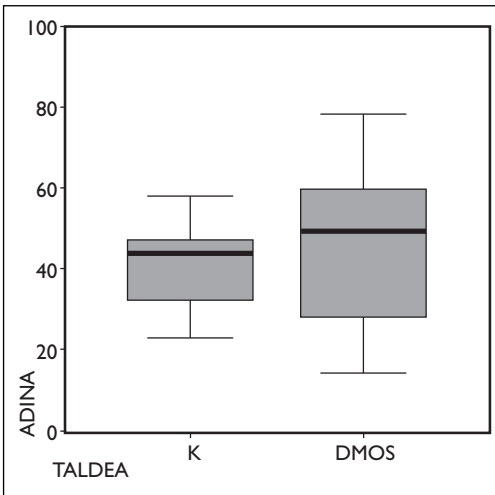
Emaitzak

Disfuntzio multiorganikoari buruzko irizpi-deak betetzen zituzten hogeita hamar paziente ikertu dira. Era berean, beren lanean ari ziren 30 pertsona osasuntsuk osaturiko taldea ikertu da.

Adina

Batezbesteko adinak ondoko hauek izan ziren:

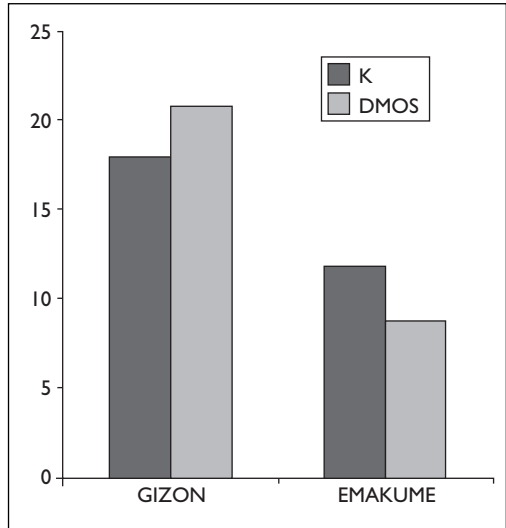
Taldea	B.b. \pm D.E.	
Kontrolakoa	41,90 \pm 1,748	
DMOS	47,33 \pm 3,112	$p > 0,05$



Ez dago diferentzia adierazgarririk adinari buruz bi taldeetan ($p > 0,005$).

Sexua

Hauxe da sexuari zegokion banaketa: Erietan gizonezkoak 21 ziren, eta 18 kontrol-taldean. Emakumezkoak erietako 9 eta kontrol-taldean 12.

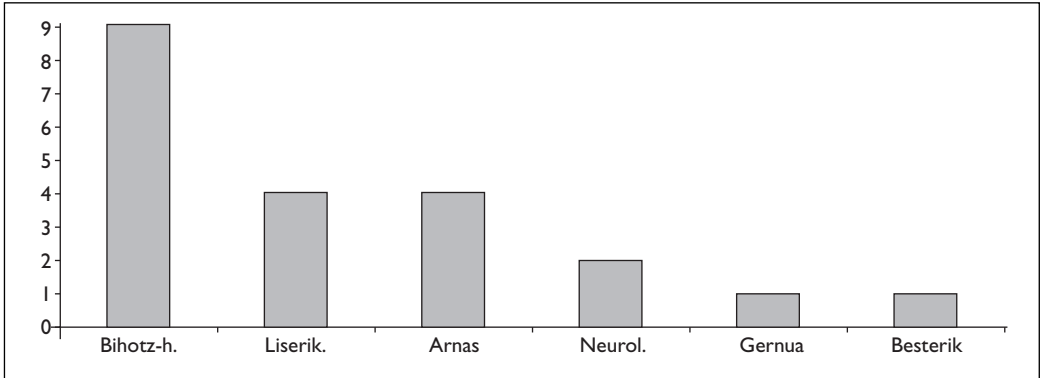


Ez da diferentzia adierazgarririk sexuari buruz bi taldeetan ($p > 0,005$).

AIU-n sartzeraoan oinarritzko patologia

Hauk izan ziren sartzeko kausak:

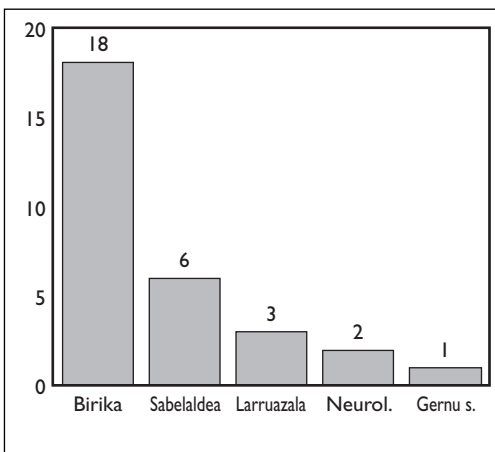
Patologia	Kasuak
Politraumatismoa	9
Bihotz-hodietako sistema	9
Liseriketa-sistema	4
Neurologi sistema	4
Arnas sistema	2
Gernu-sistema	1
Besterik	1



Sartzeko motibo-fokua

Pazienteak AIUra sartzeko eragin zuten fokua hauek izan ziren:

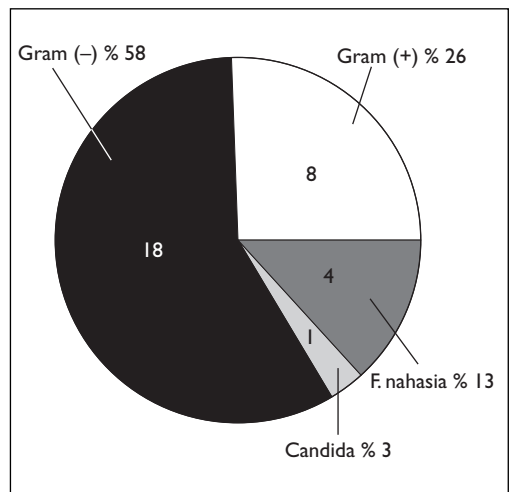
Fokua	Kasuak
Birika	18
Sabelaldea	6
Larruazala	3
Neurologi sistema	2
Gernu-sistema	1



Parte hartzen duten germenak

AIUn ingresaturiko erietan DMOS garatu zutenen germenak ondokoak izan ziren:

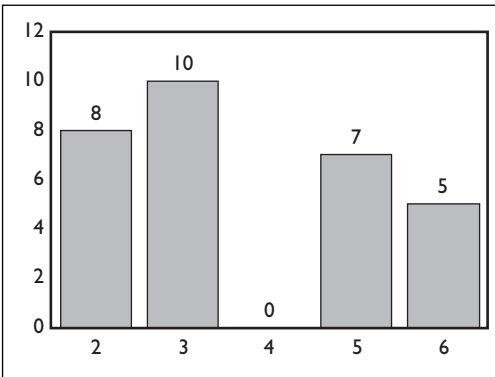
Germenak	Kasuak
Gram -	18
Gram +	8
Candida	1
Flora nahasia	4



Organo disfuntzionatzaileen kopurua

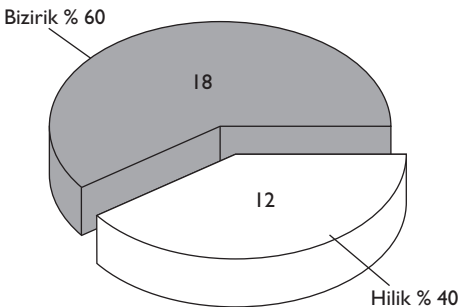
Gure pazienteengan ondokoa izan zen organo disfuntzionatzaileen kopurua:

Organoen kopurua	Pazienteak
2	8
3	10
4	0
5	7
6	5



Hilkortasuna

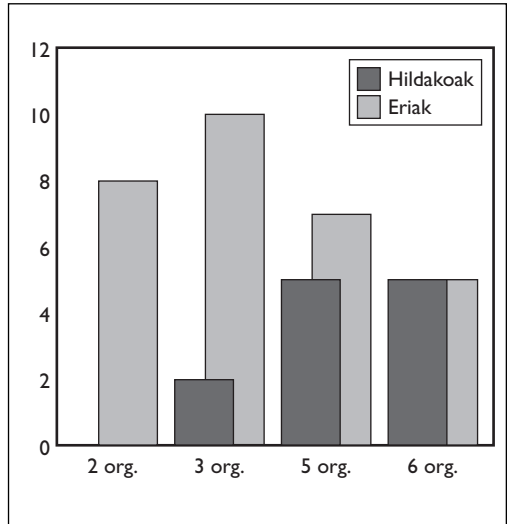
Hamabi paziente hil ziren, hots, % 40.



Hilkortasuna organo disfuntzionatzaileen kopuruaren arabera

Hauxe izan zen hilkortasuna –eta portzen-taia– organo disfuntzionatzaileen kopuruaren arabera:

Organo disf. k.	Hildakoen/erien k.	%
6	5/5	100
5	5/7	71,42
3	2/10	20
2	0/2	0

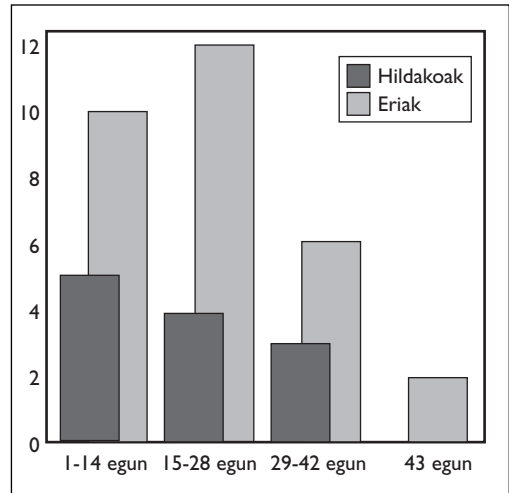
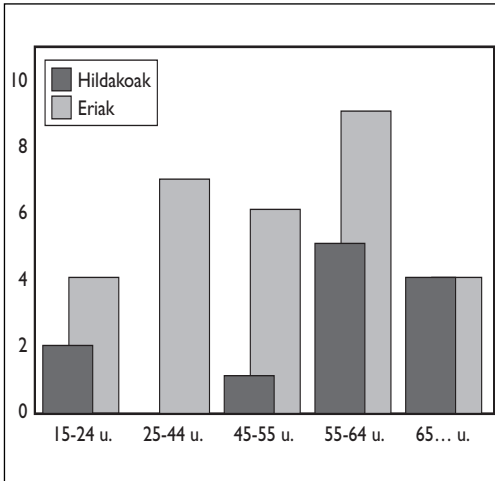


Hilkortasuna adinaren arabera

Erien adinari dagokionez, hauxe izan zen hilkortasuna:

Adina	Hildakoen/erien k.	%
15-24	2/4	50
24-44	0/7	0
45-54	1/6	16,66
55-64	5/9	55,55
65...	4/4	100

Egunak	Hildakoen/erien k.	%
1-14	5/10	50
15-28	4/12	33,33
29-42	3/6	50
43...	0/2	0



Adin txikiena zutenen taldean hil ziren bi pazienteen sarrerarako diagnostikoak ondo-koak ziren: a) heriotza zerebralerantz eboluzionatu zuen traumatismo kraneoentzefaliko grabea zuen politraumatismoa, eta b) bihotz-biriketako geldialdia eragin zuen nahitako intoxikazioa.

Hamalau egun baino gutxiagoko egonaldiaren ondoren hil zirenak, lehentxeago edo geroxeago hilgarritzat kataloga daitekeen beren oinarritzko patologiagatik hil ziren.

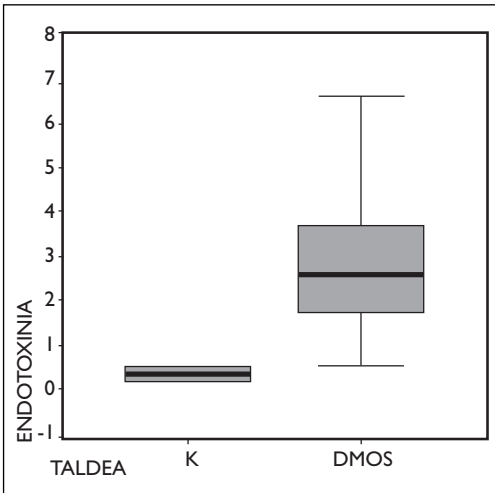
Endotoxina

Hauexek izan ziren bi taldeetan aurkiturik endotoxinaren mailak:

Hilkortasuna AIU-ko egonaldiaren iraupenaren arabera

Gure lanean AIUko egonaldiaren iraupenari zegokiolarik, hauxe izan zen hilkortasuna:

Taldea	B.b. ± D.E.	
Kontrolakoa	0,35 ± 0,034	
DMOS	2,86 ± 0,297	p <0,001



TNFren maila gorenak sistema disfuntzionatzaile gehien zituzten eriengan aurkitu ziren.

PAI-1

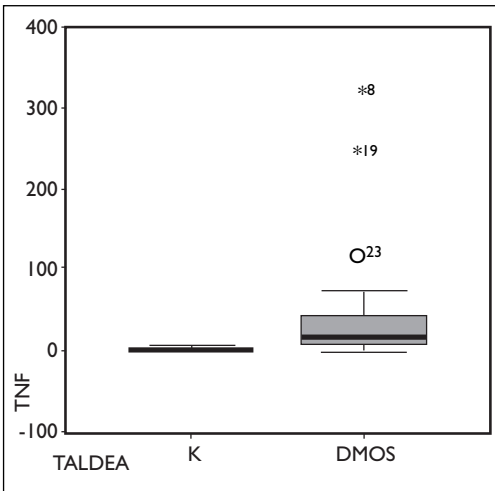
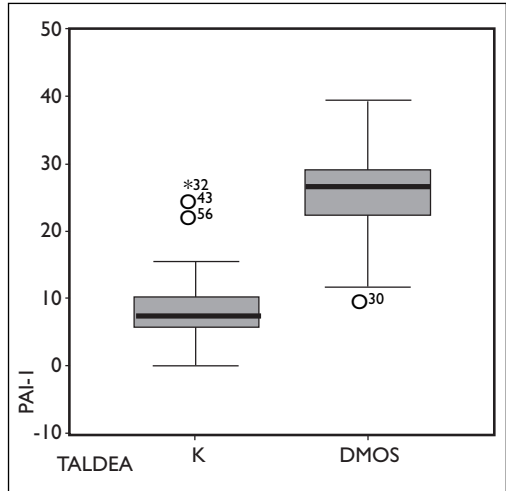
Hauexek izan ziren bi taldeetan aurkituriko PAI-1en mailak:

Taldea	B.b. ± D.E.	
Kontrolakoa	8,53 ± 1,149	p < 0,001
DMOS	25,43 ± 1,437	

TNF

Hauexek izan ziren bi taldeetan aurkituriko TNFren mailak:

Taldea	B.b. ± D.E.	
Kontrolakoa	2,82 ± 0,550	p < 0,003
DMOS	48,68 ± 13,934	



PAI-1en maila altuenak sistema disfuntzionatzaile gehien zituzten eriengan aurkitu ziren.

Eztabaida

Adinarekin batera erlazioaturik dagoen hilkortasunaren gorakada oso ezaguna da. Knaus-ek eta lagle.ek (32) DMOS zuen

paziente bakoitzaren arrisku-faktoreen balorazio indibiduala aipatzean azpimarratu zutena.

Organo disfuncionatzaileen kopuruaren eta hiltzeko pronostikoaren arteko erlazioa gure ikerketan Fry-k eta lagle.ek (6) deskribatzen dutenaren arabera da. Fry-k oinarritzko hainbat patologia zuten eta larrialdi-prozedurak jasaten zituzten 553 eri ikertu zituen. Horietatik 76k bi edo organo gehiagoko DMOS zuten eta hilkortasun-tasa % 60tik % 100era igotzen zen lau edo sistema gehiagoren hutsegitea zegoenean.

DMOSaren hilkortasuna gure ikerketan (heriotza oinarritzko eritasunaz erabat zuzenean erlazioaturik zuten eta ingresoaren lehen bi asteetan hil ziren 5 kasuetan izan ezik) Knaus-ek eta lagle.ek (35) deskribatzen dutenaren antzekoa da. AIUn egonaldia iraupenez den hilkortasunaren gorakadari gagozkiolarik, bi asteko egonaldia ondoen % 33,3ra heltzen da eta lau aste pasa eta gero % 50era.

Gure ikerketan Ibáñezek (17) eta Latorrek (18) deskribaturiko datuak baieztatu egin dira koadroaren sorrera-fokuaren eta germenaren eta DMOSaren sorreraren arteko harremanaz, sarrien izaten direnak biriketako eta sabelaldeko fokuak (eta germenetan Gram negatiboak) direlarik.

DMOSak, tartekarien iturria aktiboki mantentzen duen edozein prozesuk hasitako erantzun inflamatzailerik jeneralizatuaren adierazpen sistemikoa erakusten du. Gure kasuan, abiapuntu hori infekzioa da.

Michie-k eta lagle.ek (53) TNF-gb-z infundituriko 16 eri ikertu zituzten, eta 13 pazienterengan *E. coli*-ren endotoxinaren injekzioek eragiten zituzten aldaketa metaboliko eta klinikoak berak lortu zituzten.

Pinsky-k (16) eta lagle.ek 52 eriangan, horietan 32 septiko zeudelarik, TNFren

mailak baloratu zituzten lehen 48 orduetan. Gorakada garrantzitsuak egiaztatu zituzten, eta areago, mailarik gorenak disfuncio multiorganikorantz eboluzionatutako pazienteengan aurkitu zituzten, eta gainera, organo disfuncionatzaileen kopuruarekin eta hilkortasunarekin erlazioatzen ziren.

Suffredini-k eta lagle.ek (39) *E. coli*-ren endotoxina injektatu zieten 19 bolondres osasuntsuri eta ordubete geroago, hiru ordutan gailurra lortuko zuen e-Paren gorakada somatu zuten. Era berean, bost ordu geroago gailurra lortzen duen PAI-1en aldaketak ikertu zituzten.

Hesselvik-ek eta lagle.ek (44) infekzio grabea zuten 53 eri ikertu zituzten. PAI-1en maila gorenak erasan organiko handiena duten eta hil egiten diren eriei dagozkiela egiaztatu zuten.

Eginiko ikerketan, TNF eta PAI-1i buruz lorturiko aurkikuntzak bat datoz aipaturiko ikerketen datuekin, eta horrek honakoa erakusten du:

- TNFri dagokionez, bere zinetika iheskorra dela eta, laginak biltzen izaniko egokitasuna.
- Sistema mononuklear fagozitikoak, disfuncio multiorganikoa duen erantzunaren anplifikazio-ahalmen garrantzitsua dela eta, bere ezaugarriak konstante mantentzen dituela.
- Endotelioko zeluletako lesioak PAI-1en askatzea mantendu egiten duela, eta bere mailak gero eta altuagoak direla erasotako-kopuruaren arabera.

Van Deventer-en (33) eta lagle.ek ikerketan ez bezala, endotoxemiak (nahiz eta kontrolerikiko estatistikoki goratuta) ez du gorakada patologikorik erakutsi, oraintsu argitaraturiko beste lan batean bezalaxe (38).

Ondorioak

DMOSaz ari garelarik:

- Adina pronostiko-faktorea da, eta % 100era heltzen da 65 urtetik gorako eriengan.
- Hilkortasunak gora egiten du organo dis-funtzionatzaileen kopuruaren arabera.
- Hilkortasunak gora egiten du egonaldiaren iraupenaren arabera.
- Abiapuntuko fokua jeneralean birika da, sabelaldea bigarren delarik.
- Agertzen direlako sarrien erlazioatzen diren germenak Gram negatiboak dira.
- Endotoxinak sepsian ez du baliorik DMOSaren iragarle gisa.
- Koadro bateragarria duten eriengan TNFren maila altua DMOS agertzeko iragarletzat har daitezke.
- TNFren mailen gorakada handiagotu egiten da sistema disfuntzionatzaileen kopuruarekin batera, eta DMOSaren iragarletzat har daiteke.
- Koadro bateragarria duten eriengan PAI-1-en maila altuak DMOS agertzeko iragarletzat har daitezke.
- PAI-1-en mailen gorakada handiagotu egiten da sistema disfuntzionatzaileen kopuruarekin batera, eta DMOSaren iragarletzat har daiteke.

BIBLIOGRAFIA

1. Baue AE: Multiple, progressive, or sequential system failure: A syndrome for the 1970's. Arch Surg 1975; 110: 779-781. orr.
2. Barton R, Cerra FB: The hypermetabolism multiple organ failure syndrome. Chest 1989; 96: 1153-1160. orr.
3. De Camp MM, Demling RH: Posttraumatic multisystem organ failure. JAMA 1988; 260: 530-534. orr.
4. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet 1977; 144: 323-326. orr.
5. Saffe JR, Sullivan JJ, Tuohig GM, et al. Multiple organ failure in patients with thermal injury. Crit Care Med 1993; 21: 1673-1683. orr.
6. Fry DE, Pealstein L, Fulton R, et al: Multiple system failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surg 1980; 115: 136-140. orr.
7. Madoff RD, Sharpe SM, Fath JJ, et al. Prolonged survival in intensive care. Arch Surg 1985; 120: 698-702. orr.
8. Deitch ES: Multiple organ failure: Pathophysiology and basic concepts of therapy. New York, Thieme, 1990. orr.
9. Baue AE: Multiple organ failure: Patient care and prevention. St Louis, Mosby Year Book, 1990. orr.
10. Fry DE: Multiple system organ failure. St Louis, Mosby Year Book, 1992. orr.
11. Darling GE, Puff JH, Mustard RA, et al: Multi-organ failure in critically ill patients. Can J Surg 1988; 31: 172-176. orr.

12. Tilbey NL, Bailey GL, Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178: 117-122. orr.
13. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al: Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. *Am J Surg* 1969; 117: 523-530. orr.
14. Ferraris VA: Exploratory laparotomy for potential abdominal sepsis in patients with multiple-organ failure. *Arch Surg* 1983; 118: 1130-1133. orr.
15. Polk HC, Shields C: Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection. *Surgery* 1977; 81: 310-313. orr.
16. Faist E, Baue AE, Dittmer H, et al: Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983; 23: 775-787. orr.
17. Marshall WG, Dimick AR: Natural history of major burns with multiple subsystem failure. *J Trauma* 1983; 23: 102-105. orr.
18. Aikawa N, Shizonawa Y, Ishibiki K, et al: Clinical analysis of multiple organ failure in burned patients. *Burns* 1987; 13: 103-109. orr.
19. Allardyce DB: Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg* 1987; 154: 295-299. orr.
20. Henao FR, Daes JE, Dennis RJ: Risk factors for multiorgan failure: A case-control study. *J Trauma* 1991; 31: 74-80. orr.
21. J. Ibáñez. Síndrome de disfunción multiorgánica. Definición. *Epidemiología*. in J. Ibáñez. Síndrome de disfunción multiorgánica. Argit.: MCR.S.A. Bartzelona 1992, 1-3. orr.
22. E. Mesallés, S. Armengol, A. Tomasa. Epidemiología de la sepsis y del shock séptico.: in Sepsis y shock séptico. Argit.: FJ de La Torre y C. León. MCR. S.A. Bartzelona 1991, 3-19. orr.
23. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al: Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 1969; 117: 523-530. orr.
24. Bell RC, Colason JJ, Smith JD, et al: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-298. orr.
25. Goris RJ, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, et al: Multiple-organ failure-generalized autodestructive inflammation?. *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115. orr.
26. Norton LW: Does drainage of intraabdominal pus reverse multiple organ failure?. *Am J Surg* 1985; 149: 347-350. orr.
27. Marshall JC, Christou NV, Horn H, et al: The microbiology of multiple organ failure. The proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 123: 309-315. orr.
28. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330: 662-664. orr.
29. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al: Interleukin-1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-1172. orr.
30. Wallace JL, Steel G, Whittle BJR, et al: Evidence for platelet-activator factor as a mediator of endotoxin-induced gastrointestinal damage in the rat. Effects of three platelet-activating factor agonists. *Gastroenterology* 1987; 93: 765-773. orr.

31. Sculier JP, Bron D, Verboven N, et al: Multiple organ failure during interleukin-2 and LAK cell infusion. *Intensive Care Med* 1988; 14: 666-667. orr.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985; 202: 685-693. orr.
33. Knaus WA, Wagner DP: Multiple systems organ failure: Epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 221-233. orr.
34. Van Deventer SJH, Buller HR, ten Cate JW, et al: Endotoxaemia: an early predictor of septicemia in febrile patients. *Lancet* 1988; 1: 605-609. orr.
35. Morrison DC, Ryan JL: Endotoxine and disease mechanisms. *Annu Rev Med* 1987; 38: 417-432. orr.
36. Guthrie LA, Mcphail PM, Johnson PB: Priming of neutrophils for enhanced release of oxygen metabolites by bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1984; 160: 1656-1671. orr.
37. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, et al: Complement-induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 789-795. orr.
38. Vedder NB, Winn RD, Rice CL, et al: Neutrophil-mediated vascular injury in shock and multiple organ failure. *Prog Clin Biol Res* 1989; 299: 181-191. orr.
39. Pérez Arancón JL: Análisis del shock séptico: Parámetros biológicos implicados en el pronóstico y estudio de mediadores moleculares. *Doktore-tesia*.
40. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989; 320: 1165-1172. orr.
41. Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al: Plasminogen Activator Inhibitor 1: A new prognostic marker in septic shock. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61 (3): 459-462. orr.
42. Páramo JA, Fernández FJ, Rocha E: Plasminogen Activator Inhibitor Activity in bacterial infection. *Thrombosis and Haemostasis* 1988; 59 (3): 451-454. orr.
43. Páramo JA, Pérez JL, Serrano M, et al: Types 1 and 2 Plasminogen Activator Inhibitor and Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with sepsis. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 64 (1): 3-6. orr.
44. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín JL, et al: Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-1542. orr.
45. Hesselvik JF, Blomback M, Brondin M, et al: Coagulation, fibrinolysis and kallikrein systems in sepsis: Relation to outcome. *Crit Care Med* 1989; 17: 724-733. orr.
46. Border JR: Hypothesis: Sepsis, multiple organ failure, and the macrophage. *Arch Surg* 1988; 123: 285-286. orr.
47. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice against the lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229: 869. orr.
48. Tracey HK, Beutler B, Lowry S, et al: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-474. orr.
49. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330: 662-664. orr.
50. Silva AT, Bayston KF, Cohen J: Prophylactic and therapeutic effects of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α in experimental gram-negative shock. *J Infect Dis* 1990; 162: 421-427. orr.

51. Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, et al: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 147-153. orr.
52. Michie HR, Manogue KR, Springgs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-1486. orr.
53. Starnes HF, Warren RS, Jeevanandam M, et al: Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 1988; 82: 1321-1325. orr.
54. Michie HR, Spriggs DR, Manogur KR, et al: Tumor necrosis factor an endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104: 280-286. orr.
55. Kimura K, Taguchi T, Urushizaki I, et al: Phase I study of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1987; 20: 223-229. orr.
56. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989; 17: 975-978. orr.
57. Girardin E, Graud GE, Dayer JM, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 319: 397. orr.
58. Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, et al: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 489-494. orr.
59. De Groote MA, Martin MA, Densen P, et al: Plasma tumor necrosis factor levels in patient with presumed sepsis. *JAMA* 1989; 262: 249-251. orr.
60. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, and interferon-g in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987. orr.
61. Bagby GJ, Plessala KJ, Wilson LA, et al: Divergent efficacy of antibody to tumor necrosis factor-a in intravascular and peritonitis models of sepsis. *J Infect Dis* 1991; 163: 83-88. orr.
62. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-575. orr.
63. Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990; 62: 3-6. orr.
64. Pober SJ: Cytokine-mediated activation of vascular endothelium: Physiology and pathology. *Am J Pathol* 1988; 133: 426-433. orr.
65. Mc Cord JM: Oxygen-derived radicals: A link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc* 1987; 46: 2402-2406. orr.
66. Deitch EA, Ma L, Ma WJ, et al: Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice. *J Clin Invest* 1989; 84: 36-42. orr.
67. Sun X, Hsueh W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1988; 81: 1328-1331. orr.
68. Cain SM, Curtis SE: Experimental models of pathologic oxygen supply dependency. *Crit Care Med* 1991; 19: 603-612. orr.
69. Mainous MR, Tso P, Berg RD, et al: Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. *Arch Surg* 1991; 126: 33-37. orr.
70. Marshall JC: Multiple organ failure and infection: Cause, consequence or coincidence. In: Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1992. Berlin, Springer-Verlag, 1992, 3-15. orr.