

ARTÍCULO DE OPINIÓN



¿Puede ser prevenida la disfunción endotelial en el paciente crítico?

Can endothelial dysfunction be prevented in critically ill patient?

Orlando Valdés Suárez¹

"Hay algunos pacientes a los que no podemos ayudar, pero no hay ninguno al que no podamos dañar" *Arthur Bloomfield (1888-1962). Profesor y Jefe del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Stanford de 1926 a 1954.*

Durante el desarrollo de un taller provincial, donde el objetivo central fue la morbilidad materna extremadamente grave, efectuado en la provincia de Artemisa hace algunos meses, se presentó una encuesta previa al encuentro (Anexo 1) donde se quería evaluar como principal objetivo cuál era el órgano que más se debía proteger en un paciente crítico, particularmente la paciente materna grave. De la evaluación de las posibles respuestas de los encuestados se obtuvo; 54 % consideraban los riñones, 24 % el hígado, 11 % los pulmones, 9 % el cerebro y 2 % no respondieron.

Una de las conferencias preparadas para el evento científico trataba sobre la temática de la encuesta. Después de una larga, compleja, interesante, motiva y fructífera discusión o debate, se llegó a la conclusión que la protección órgano específica es de suma importancia en la medicina de cuidados intensivos con especial atención a cerebro, riñones, corazón, hígado, entre otros, pero se ofreció una presentación de la importancia de la protección, cuidado, vigilancia y evaluación de la disfunción del endotelio vascular como órgano vital en el paciente críticamente enfermo, especialmente la morbilidad materna donde es conocido que muchas de las enfermedades que más la afectan son verdaderas "enfermedades endoteliales" como la preeclampsia-eclampsia, la coagulación intravascular diseminada y la sepsis, entre las principales.

Motivados por los debates e intercambios que en dicho taller se efectuaron y por la importancia del tema en el cuidado y la atención del paciente grave, desarrollamos la temática.

A experiencia del autor, su primer contacto con este órgano se remonta a los principios de la carrera de Medicina durante la asignatura de Anatomía Patológica en el tema de Inflamación y Reparación, capítulo 2, tomo I o primera parte del libro de texto de los autores S. L. Robbins y R. S. Cotran.¹

Hace muchos años, el endotelio vascular era un órgano no bien estudiado y por tanto no bien comprendida la importancia que posee. Actualmente muchos profesionales coinciden en considerarlo un órgano vital y de gran importancia para el sostén de la vida, así se describe como el órgano más extenso del organismo humano con una superficie de alrededor de 1500 m²SC, un peso de aproximadamente 1 800 g, con prácticamente el 50 % del peso del pulmón, casi la totalidad de la constitución esencial del órgano fundamental de la gestación, o sea, la placenta² o como el órgano más versátil del organismo humano.³

Por tanto, hace más de 25 años que no se considera como el recubrimiento pasivo interpuesto entre la sangre y el árbol vascular, cumple disímiles e importantes funciones, considerándose en la actualidad un órgano perteneciente al sistema neuroendocrino difuso.^{4,5} La célula endotelial se caracteriza por reposar sobre una membrana basal formada por él mismo y en contacto directo con una capa delgada de linaje hemolinfopoyético con diferenciación en macrófagos, linfocitos, dendrocitos, fibroblastos, mastocitos, células de la musculatura lisa y osteoblastos.

Intentaremos abordar algunos aspectos fundamentales que ilustren la importancia del endotelio vascular en el paciente crítico.

Endotelio y coagulación: El endotelio normal presenta una superficie no trombogénica, lo que le permite a la sangre circular libremente por el interior de los vasos sanguíneos, o sea, predominio anticoagulante. Sin embargo, en el endotelio dañado se crea una exposición colágena que activa al factor de Von Willebrand (FVw) posibilitando adhesión, agregación plaquetaria, activa factores XII y VII (vía intrínseca / extrínseca), con predominio procoagulante.

Endotelio y contractilidad vascular: El endotelio mantiene el tono vascular y por tanto la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras con predominio de óxido nítrico y prostaciclina en el endotelio normal y sustancias vasoconstrictoras como endotelinas y tromboxano A₂, en el endotelio afectado.

Endotelio y el proceso de inmunidad e inflamación: El daño en el endotelio vascular produce liberación de: citoquinas, TNF alfa, IL-1 y 6, polimorfonucleares, monocitos, linfocitos, entre otros sistemas celulares de la inflamación, por tanto existe claro predominio del estado proinflamatorio contra el estado antiinflamatorio.

Endotelio y función metabólica: El daño en el endotelio produce aumento de LDL/VLDL colesterol y disminuye el efecto de la acción de la insulina (insulinorresistencia).

Por tanto, podemos resumir al decir que las células endoteliales ejercen disímiles funciones, tales como:

1. Crea una superficie no trombogénica, lo que le permite a la sangre circular libremente por el interior de los vasos sanguíneos;
2. Mantiene el tono vascular y la presión arterial;
3. Mantiene y renueva la arquitectura vascular (angiogénesis);
4. Regula el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis;
5. Regula la composición de la matriz subendotelial;

6. Controla el crecimiento y la migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente;
7. Controla la permeabilidad a sustancias y células durante la respuesta inflamatoria;
8. Además, con funciones: *autocrinas, paracrinas y endocrinas*.

¿Podemos evaluar disfunción endotelial en el paciente crítico de manera práctica y objetiva? ("a la cabecera del enfermo" como muchas veces decimos).

Existen diferentes métodos de evaluación de la disfunción endotelial.⁶⁻⁹ Los principales son:

1. Medición de marcadores de inflamación, de estrés oxidativo, de daño del ADN. (Pruebas biológicas);
2. Arteriografía con administración intraarterial (intracoronaria) de acetilcolina;
3. Dilatación mediada por flujo en la arteria braquial;
4. Pletismografía del antebrazo;
5. Pletismografía del pulso digital (ENDO-PAT);
6. Determinación del grosor íntima-media carotídeo mediante ecografía.

Sin embargo, la mayoría evalúa disfunción endotelial crónica y no en el paciente crítico y útil para el intensivista en la práctica diaria.

Por tanto: ¿Cómo evaluamos la disfunción endotelial en el paciente crítico y en el orden práctico?

Trataremos de expresar nuestra opinión abordando ejemplos de enfermedades o situaciones en el paciente crítico que consideramos verdaderas lesiones agudas al endotelio y que del daño en este órgano depende la evolución del enfermo.

Comenzaremos refiriéndonos al fenómeno de translocación bacteriana en el intestino. La barrera intestinal impide el paso de gran cantidad de microorganismos, extremadamente patógenos, desde su luz hacia la sangre. El fallo de la función de barrera efectiva a los microorganismos intraluminares, que conduce al paso de bacterias entéricas y endotoxinas a través de la barrera mucosa a los ganglios linfáticos mesentéricos y los órganos distantes, es lo que se conoce como translocación bacteriana. Dicho fenómeno es causa importante de síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) en el paciente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Existe evidencia de diferentes factores de riesgo o aceleradores del proceso de falla de la barrera intestinal, entre los más importantes podemos mencionar el empleo de fármacos vasopresores, la ausencia de nutrientes, los medicamentos anti-H₂, el uso prolongado de antimicrobianos, como factores exógenos de lesión, así como la hipoalbuminemia, el síndrome de fuga capilar, las lesiones de reperfusión intestinal, dentro de las principales agresiones endógenas, que sin lugar a dudas contribuyen al edema intestinal, la disminución de la peristalsis, el estancamiento de bacterias, los trastornos de la permeabilidad intestinal y la pérdida del mecanismo de barrera, todo lo cual constituye un ejemplo de disfunción del endotelio intestinal.

Como segundo ejemplo nos referimos al síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA) donde los daños fisiopatológicos que lo explican, sobre todo en la fase exudativa del síndrome, sin dudas el endotelio vascular está extremadamente

dañado lo que favorece el edema intersticial e intraalveolar, la proliferación de neutrófilos, la agregación de plaquetas y otros elementos celulares del proceso inflamatorio, que junto al daño de los neumocitos tipo II y la pérdida del surfactante pulmonar con formación de membranas hialinas, evolucionan a la insuficiencia respiratoria aguda grave y severa que caracteriza al síndrome en estas etapas iniciales.

La temida coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome donde la formación de microtrombosis en los órganos y la fibrinólisis secundaria, cobran la vida a muchos pacientes en nuestras UCI. Tampoco hay dudas de la participación del endotelio como el "gatillo" de este síndrome, activando tanto por la vía intrínseca como extrínseca de la cascada de la coagulación el complejo proceso de isquemia orgánica con SDMO y sangrados mayores.

Uno de los mejores modelos de disfunción endotelial son los síndromes sépticos. En su fisiopatología, el endotelio vascular domina y lleva el protagonismo. Por un lado, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con la producción y liberación de sustancias endoteliales inflamatorias y por el otro, el síndrome de respuesta antiinflamatoria sistémica (SRAS) donde predominan las sustancias endoteliales antiinflamatorias. Si predomina el SRIS las fallas orgánicas llegan por el efecto potente dañino, tóxico de las sustancias liberadas. Si predomina el SRAS el potente efecto inmunosupresor traería incremento de susceptibilidad a las infecciones y más fallas orgánicas.

La sepsis puede llevar a varios catastróficos síndromes como el síndrome de disfunción mitocondrial-microvascular, el síndrome de disfunción miocárdica por mediadores y el síndrome de disfunción orgánico secuencial de órganos, donde en todos, la disfunción endotelial es un proceso fisiopatológico obligatorio.

Dentro del diagnóstico de la sepsis, se describen las variables generales, inflamatorias, hemodinámicas, de disfunciones orgánicas, de perfusión tisular, donde la mayoría se justifican fisiopatológicamente por disfunción aguda del endotelio.¹⁰⁻¹²

Así dentro de las variables generales: el edema significativo o balance de líquidos positivo (> 20 ml/kg en 24h) se justifica por el aumento de la permeabilidad del endotelio a macroproteínas y paso de líquido intravascular al intersticio celular con el consiguiente síndrome de fuga capilar sistémica. La hiperglucemia (glucemia plasmática > 120 mg/dl o $7,7$ mmol/l) en ausencia de diabetes es otra manifestación de la disfunción endotelial y la insulinoresistencia (explicado con anterioridad).

Dentro de las variables hemodinámicas: la hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, o un descenso en la PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DS bajo el valor normal para la edad), se produce por daño del endotelio y predominio de las sustancias vasodilatadoras como el factor relajante del endotelio o conocido también por óxido nítrico que en un inicio es protector pero cuando se potencializa su efecto mediante la enzima óxido nítrico sintetasa inducida (eONs inducida) es responsable del choque distributivo por intensa vasodilatación en la sepsis.

Las variables de disfunciones de órganos en la sepsis son producidas primariamente por disfunción endotelial, así la hipoxemia arterial ($PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) se produce por el ya explicado mecanismo pulmonar (SDRA), las alteraciones de la

coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 s) por la función de endotelio y coagulación, incrementando el riesgo de CID en la sepsis, igualmente con la trombocitopenia (recuento plaquetario < 100 x 10⁹/L) inducida por la sepsis, entre otros.

Las variables de perfusión tisular donde es fundamental el diagnóstico o seguimiento de la hiperlactacidemia o mediante el exceso de bases negativo y acidosis metabólica con gap aumentado (normoclorémica) no justificado por otras causas, cuando no se pueda medir ácido láctico, constituyen daño en la microcirculación de los órganos con desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno tisular y anaerobiosis, que son expresión de la falla de endotelio en mantener la hemostasia celular.

Por tanto, con lo hasta aquí presentado, el autor considera que debemos, y estamos obligados, a "CAMBIAR LA MIRADA" para poder entender y actuar correctamente frente a los mecanismos de daño en nuestros enfermos críticos. Debemos cambiar la macromirada a una micromirada de los fenómenos fisiopatológicos, ver desde fuera, lo que está sucediendo en el interior de la célula, en su metabolismo.

Entonces llegan dos importantes preguntas:

¿Es posible prevenir el daño endotelial agudo en el enfermo crítico? ¿Cómo debemos actuar para lograr prevenirlo?

De la misma manera que empleamos ejemplos de agresiones al endotelio y que vivimos o son comunes cada día en nuestros enfermos en la UCI, de esa forma trataremos de ir desarrollando y construyendo las respuestas a ambas interrogantes, a la vez que ofrecemos respuestas a otras tantas incógnitas.

¿Cómo protegemos el endotelio intestinal y evitamos el fenómeno de translocación bacteriana en nuestros pacientes? No hay dudas, el principal estímulo para el mantenimiento de las funciones del subsistema digestivo, son los alimentos o los nutrimentos, es decir la alimentación o nutrición enteral. Con el empleo de la nutrición parenteral total desaparecen los pliegues en la superficie de las vellosidades intestinales, provocando parálisis del intestino, pérdida de la función de barrera, translocación bacteriana y SDMO.

¿Cómo proteger el endotelio pulmonar y evitar o atenuar el SDRA? Consideramos que a través de medidas como: tratar de manera oportuna las posibles causas que condicionan el síndrome, empleando estrategia de ventilación protectora (evitando el daño asociado o inducido por la ventilación mecánica como el volutrauma, barotrauma, atelectrauma, biotrauma o la toxicidad por oxígeno), reduciendo el tiempo de sedación (no prolongar la deshabitación o liberación de la ventilación mecánica), previniendo las infecciones asociadas a la vía aérea artificial (traqueobronquitis y neumonía asociada a la VM), promoviendo los protocolos de empleo de la ventilación no invasiva (VNI) en aquellos pacientes que sean candidatos, entre otras.

¿Cómo proteger el endotelio para evitar o atenuar la catastrófica coagulación intravascular diseminada? Igualmente adoptando medidas como: tratar de manera oportuna las posibles causas que condicionan el síndrome, movilización precoz, el uso de heparina profiláctica (HBPM), mediante el empleo correcto de anticoagulante vs antifibrinolítico en la coagulopatía establecida (lograr el momento óptimo e indicado según el estadio fisiopatológico del trastorno de la coagulación),

promoviendo los protocolos de empleo de sangre y hemoderivados de manera correcta, segura y justificada para cada situación específica, entre las principales. ¿Cómo evitar el síndrome de fuga capilar sistémica en la falla endotelial con sus consecuencias en la redistribución de líquidos entre los compartimientos intravascular, intersticial e intracelular?

A nuestro criterio: tratando de manera oportuna las posibles causas que condicionan el síndrome, movilización precoz ("la cama mata"), el uso adecuado, prudente y proporcionado de coloides durante y después de la reanimación inicial en pacientes con sospecha de hipoalbuminemia y daño endotelial de cualquier etiología, seguimiento del control de líquidos diarios por cualquiera de las vías (balance hídrico estricto) garantizando el empleo de la vía enteral en el esquema de hidratación diario (continua en forma de gastroclisis o intermitente) entendiendo que es la vía más fisiológica y tolerada siempre que no constituya una contraindicación.

En los síndromes sépticos cuidamos y protegemos el endotelio a través de: tratar de manera oportuna las posibles causas que condicionan el síndrome, movilización precoz, terapia guiada por objetivos según la etapa evolutiva del proceso (definiendo el momento de inicio de los antimicrobianos, la reanimación con fluidos, sangre y hemoderivados, vasopresores e inotrópicos, el tiempo de los esteroides, entre otros), lograr el control del foco infeccioso causante de la sepsis lo cual constituye, no pocas veces, un dilema entre las especialidades con respecto al momento de actuar; por ejemplo la relaparotomía (programada vs demanda), y por supuesto el empleo de antimicrobianos según epidemiología, patrones de sensibilidad y resistencia específicos de cada lugar, unidad o institución de procedencia del paciente.

No podemos olvidar que muchos de los pacientes que se admiten en nuestras UCI presentan comorbilidades asociadas que per sé tienen implícito daño endotelial crónico, permanente o progresivo como la diabetes mellitus, la obesidad, el síndrome metabólico, entre otros y que cada día atendemos personas más envejecidas, con enfermedades malignas y que constituyen puntos de partida y vulnerabilidad a la falla aguda del endotelio. O sea, el riesgo de fallo o fracaso por disfunción endotelial se incrementa.

Concluimos refiriendo que un grupo de medidas sencillas, económicas y prácticas pueden hacer que no se presente, o se minimice, el daño endotelial en nuestros enfermos:

1. Tener una visión del problema donde se comprendan los complejos procesos a nivel celular, entender y poder actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades o procesos que clasifican un paciente en estado crítico (no olvidar la célula);
2. Lograr siempre el equilibrio entre los procesos lo cual se traduce en sinónimo de vida (el justo equilibrio entre: ácido-básico, inflamación-antiinflamación, coagulación-anticoagulación, entre otros (vida es equilibrio));
3. Deambulación precoz (la cama mata);
4. Nutrición enteral y de manera precoz;
5. Visión de riesgo (mejor temprano que tarde);

6. Actuar bajo los conceptos de la medicina intensiva guiada (plan diagnóstico-terapéutico guiado por objetivos);
7. Entender que nuestras conductas terapéuticas pueden tener implícitas situaciones de daño (evaluar siempre riesgo-beneficio);
8. Ver siempre "al paciente", lo cual significa integral los elementos clínico-semiológicos, los resultados complementarios, evaluar en cada momento las situaciones de cambio en los pacientes y poder ser capaces de modificar las conductas terapéuticas, jamás "dividir" el paciente por sistemas de órganos teniendo una mirada sistémica, detallada, crítica, evaluadora e integradora.

En fin; lograr hacer *medicina preventiva, guiada e integradora* en cada una de nuestras unidades de críticos debe ser objetivo primordial para el éxito.

Referencias bibliográficas

1. S. L. Robbins y R. S. Cotran. Patología estructural y funcional. Primera parte, 3 ed. Capítulo 2. Inflamación y reparación. 1988, Pág. 39-83.
2. López A. Disfunción endotelial y metabolismo del corazón en la insuficiencia cardíaca. *Haematológica*. 2008;93(Extra 1):333-6.
3. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Cubana Med*. 2001;40(3):212-22.
4. Salama I, Rubinstein A. Hemorreología. En: Salama I, Rubinstein A, Bregni C. Diabetes, hemorreología y microcirculación. Buenos Aires. Editorial AKADIA; 1996. p. 39-67.
5. De la Viga VM, Rodríguez MG, Quintana MG. La disfunción endotelial: una propuesta hacia el cambio [monografía en Internet]. Argentina Intermedicina; 2007 [citado 31 de julio 2015]. Disponible en: <http://www.intermedicina.com/Publicaciones/Pub-08.htm>
6. Alexánderson E, Calleja R, Martínez A, Lamothe PA, Ochoa JM, Meléndez G, et al. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. *Arch Cardiol Méx*. 2010; 80(1):36-40.
7. Bastarrachea RA, López JC, Comuzzie AG. El eje adipovascular: entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo. *Rev Mex Cardiol*. 2005;16(3):112-20.
8. Charvat J, Michalova K, Chlumsky J, Valenta Z, Kvapil M. The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Int Med Res*. 2005;33(5):473-82.
9. Inserra F. Microalbuminuria como marcador de disfunción endotelial, riesgo renal y cardiovascular [monografía en Internet]. Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Cardiológicas (ININCA). 2001 [citado 29 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.renal.or.ar/rn/h/h01.htm>
10. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA scores to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.

11. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The uses of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. Intensive Care Med 1999; 25: 686-696.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004; 30: 536-555.

¹Máster en Ciencias en Urgencias Médicas. Especialista de segundo grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de primer grado en Medicina Interna y MGI. Profesor Asistente.

Correspondencia: orlandovaldes@infomed.sld.cu
Web: <http://blogviejo.sld.cu/orlandovaldes/>

Anexo:

Figura 1. Encuesta anónima. Taller provincial, atención a la morbilidad materna extremadamente grave. Artemisa 2014.

Según su experiencia a través de la práctica diaria en el manejo del paciente grave, específicamente la materna crítica, o a través del estudio continuado y actualizado de temáticas relacionados con este tipo de pacientes, seleccione el órgano (solo uno) que usted considera más crítico cuando se hace disfuncional o fracasa:

<input type="checkbox"/> corazón	<input type="checkbox"/> riñones	<input type="checkbox"/> cerebro
<input type="checkbox"/> pulmones	<input type="checkbox"/> páncreas	<input type="checkbox"/> huesos
<input type="checkbox"/> hígado	<input type="checkbox"/> vejiga	<input type="checkbox"/> otro (cuál)

Recibido: 04 de julio de 2015
Aprobado: 28 de agosto de 2015

Orlando Valdés Suárez. Hospital General Docente Iván Portuondo. San Antonio de los Baños. Artemisa. Cuba. Dirección electrónica: orlandovaldes@infomed.sld.cu
