

La enfermedad crítica crónica, el comienzo de una nueva era

Definiendo el Síndrome de Inflamación Persistente, Inmunosupresión y Catabolismo

Iván Astola Hidalgo

*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias). España
e-mail: iastolahidalgo@gmail.com*

Los avances en el tratamiento de los pacientes críticos nos han llevado a conocer distintos fenotipos de la disfunción orgánica. Inicialmente a los enfermos que sufrían un agresión determinada (traumática, quirúrgica, infecciosa, etc.) se le trataba la disfunción orgánica como procesos independientes. Posteriormente, se objetivó una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como respuesta a la agresión que llevaba al paciente a una situación de disfunción orgánica múltiple que se definió como Síndrome de disfunción Multiorgánica o Fracaso Multiorgánico (FMO). A mediados de los años 80, el FMO acarrea una mortalidad superior al 80%, por lo que durante años este era el

fenotipo de disfunción orgánica conocido por los clínicos. Debido a los avances en el tratamiento de estos enfermos la mortalidad descendió hasta llegar a un 40% en la actualidad. De entre los supervivientes al FMO, una parte consigue la recuperación total y es dado de alta, pero hay un porcentaje de pacientes que a pesar de sobrevivir al FMO, no son capaces de recuperar su situación hasta la funcionalidad lo cual ha dado paso a nuevos fenotipos de disfunción orgánica definidos como enfermedad crítica crónica y el Síndrome de Inflamación Persistente, Inmunosupresión y Catabolismo (PICS).

Desde el paradigma del SIRS/CARS hasta el

Síndrome Inflamatorio Persistente Inmunosupresión y Catabolismo

El SIRS es una entidad más que conocida para los profesionales dedicados al enfermo crítico, se trata de una respuesta proinflamatoria como consecuencia de una agresión. En 1992 la *American college of Chest Physician* y la *Society of Critical Care Medicine* definieron los criterios diagnósticos del SIRS (Bone *et al.*). Inicialmente se consideraba que el SIRS era causante del FMO, pero en 1996 More *et al.* realizaron un estudio prospectivo para analizar el Fracaso Multiorgánico en 457 pacientes politraumatizados. Observaron que de entre el 15% de los pacientes que desarrollaron FMO sólo un 39% presentaron FMO precoz (<72h), la gran mayoría (61%) presentaron la disfunción multiorgánica pasadas las 72h. Esto llevó a pensar que el FMO se trataba de un fenómeno bimodal, el FMO precoz sería consecuencia del SIRS y el FMO tardío sería consecuencia de un estado de inmunosupresión.

Bone *et al.* postularon que a la vez que se produce el SIRS se inicia un proceso de autorregulación con el objetivo de minimizar la lesión tisular autógena. Se activan procesos antiinflamatorios que puedan minimizar los efectos del SIRS sobre los tejidos, por lo tan-

to el paciente crítico puede desarrollar una inmunosupresión severa como consecuencia del proceso antiinflamatorio compensador llamado Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS). Ambos procesos (SIRS/CARS), son complejos y con un patrón inmunológico incompleto que responden a la agresión severa. Así como el SIRS es un síndrome proinflamatorio que busca un territorio hostil para los gérmenes activando el sistema inmune innato, el CARS es un proceso antiinflamatorio que pretende recuperar la homeostasis mediante el sistema inmune adaptativo. Por lo tanto, el FMO tardío es consecuencia del CARS donde las infecciones y la pobre cicatrización de las heridas son síntomas de la fisiopatología subyacente.

Tradicionalmente se aceptaba que las acciones proinflamatorias del SIRS generaban un daño tisular debido a la hipoperfusión, que finalmente se establecía el FMO y la muerte. Los casos que sobrevivían al SIRS sufrían un estado de inmunosupresión como consecuencia de la respuesta compensadora (CARS) y que una nueva agresión (p.e. infección nosocomial) podía desencadenar una nueva reacción inflamatoria sistémica. Recientemente, analizando los patrones genómicos de los leucocitos se

ha observado que ambos fenómenos (SIRS/CARS) ocurren simultáneamente ya que se produce una inducción simultánea de genes de la inmunidad adaptativa e innata (genes pro- y anti-inflamatorios), además se ha visto que hay una pobre expresión genética tras una nueva agresión lo cual descarta la reaparición de SIRS.

El paradigma del SIRS/CARS se ha convertido en un mecanismo que explica la evolución tórpida de los pacientes críticos, pero cuando estos pacientes pasan a estancias en UCI muy prolongadas, con disfunción orgánica de algún tipo, con un estado de catabolismo, la inflamación latente y el estado de inmunosupresión conllevan a un fenotipo recientemente descrito como PICS.

Definiendo la Enfermedad crítica crónica y el PICS

La enfermedad crítica crónica se define como estancia en UCI >14 días asociado a alguna disfunción orgánica de bajo grado. Se trata de pacientes que superaron la enfermedad crítica en fase aguda y el FMO. Un porcentaje de estos pacientes desarrollan el Síndrome de Inflamación Persistente, Inmunosupresión y Catabolismo.

El PICS es un estado donde los pacientes presentan larga estancia en UCI con un nivel de inflamación bajo pero persistente (consecuencia del paradigma SIRS/CARS). Esta situación inflamatoria supone un importante consumo de energía que se consigue a través de los lípidos y proteínas, lo cual lleva al paciente a un estado de catabolismo severo con pérdida importante de masa muscular. Una vez llegados a esta situación, la recuperación completa del individuo es prácticamente imposible ya que el síndrome consigue energía utilizando las últimas reservas corporales.

Tras la lesión inicial, los granulocitos rápidamente migran mediante un gradiente de quimiocinas desde la médula ósea hasta el lugar de la lesión. El vaciado de la médula ósea, combinado con la apoptosis de linfocitos en los órganos linfoides secundarios, crea espacio para la producción de progenitores hematopoyéticos que está dirigida a la producción de precursores mielopoyéticos que pueden diferenciarse en granulocitos maduros, macrófagos y células dendríticas. Esta es la respuesta inmune correcta contra la agresión que se denomina Mielopoyesis-Granulopoyesis Emergente. Los mediadores que intervienen en esta respuesta son los factores de creci-

miento y citoquinas (IL6, IL7) que se producen durante el SIRS.

Precisamente la Mielopoyesis Emergente es la que nos conduce a la inflamación y la inmunosupresión persistente, ya que una de las consecuencias de esta es la producción de Células supresoras derivadas de la línea mieloide (MDSCs), en la médula ósea, en órganos linfoides secundarios y órganos del sistema reticuloendotelial. Las MDSCs, originalmente destacan por sus funciones inmunosupresoras, incluyendo la capacidad para suprimir las respuestas de células T a través del aumento de la expresión de enzimas la Óxido nítrico sintetasa inducible, Arginasa y producción de radicales libres de oxígeno. Son una población celular heterogénea de células mieloides inmaduras activadas, con funciones supresoras inmunitarias.

La contribución de las MDSCs en sepsis o el traumatismo severo está por determinar, aunque se cree que tienen un papel central, aunque todavía no probado, perpetuando un estado inflamatorio mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias. A diferencia de los macrófagos bien diferenciados, estas células son pobres presentadoras de antígenos debilitando así la función inmune y favoreciendo

la inmunosupresión. Por otra parte, las MDSCs son grandes consumidoras de Arginina produciendo óxido nítrico, radicales libres y peroxinitritos que a su vez son sustancias proinflamatorias e inmunosupresoras.

Clínicamente los pacientes que sufren PICS, presentan catabolismo proteico progresivo, con un estado nutricional deficiente (a pesar de una terapia nutricional optimizada), mala cicatrización de heridas e infecciones recurrentes. Además, tienen un proceso inflamatorio persistente de bajo grado con defectos en la inmunidad innata y adaptativa.

Gentile *et al.* en 2012 establecieron unos criterios clínicos y analíticos para el diagnóstico del PICS: Ingreso en UCI >10 días que además presente inflamación persistente definida como PCR >150µg/dl y Proteína unida a Retinol (RBP) <10µg/dl, inmunosupresión definida como Linfocitos totales <800cel/mm³ y un estado catabólico definido como Albumina <3g/dl, índice Creatinina/Talla <80% y pérdida de peso >10% o IMC <18 durante el ingreso.

Son enfermos que presentan importante debilidad muscular con dificultades para progresar en el destete ventilatorio, desarrollan úlceras por presión y alteraciones psicológicas derivadas de su discapacidad y de la alteración

del eje neuroendocrino. Además, cada intervención mínimamente invasiva realizada en el enfermo perpetúa esta situación ya que reactiva el estado inflamatorio, por lo que habitualmente son pacientes que se dan de alta de las unidades de críticos a unidades de cuidados continuos donde suele fracasar la rehabilitación produciéndose finalmente el fallecimiento o llegando a ser enfermos completamente dependientes.

Emerge un nuevo fenotipo de fracaso multiorgánico:

Estancia en UCI prolongada – Disfunción orgánica manejable
Agresiones inflamatorias recurrentes e infecciones nosocomiales
Respuesta inflamatoria de fase aguda persistente – PCR elevada
Neutrofilia y Linfopenia
Caquexia a pesar de una terapia nutricional optimizada
Cicatrización pobre y úlceras por decúbito
Traslado a unidades de cuidados continuos para medidas de confort
Sepsis reincidente

Relevancia clínica

Hacer frente al fracaso multiorgánico ha sido el mayor desafío para los intensivistas en los últimos 40 años. Las estrategias de manejo han seguido evolucionando para abordar diferentes fenotipos de disfunción orgánica

y prevenir o reducir al mínimo su expresión fatal. A través de los progresos científicos y la atención inicial agresiva, los pacientes de hoy en día sobreviven agresiones previamente letales, ya sea una sepsis severa, trauma o lesión quirúrgica, no desarrollan FMO tardío y no mueren en la UCI. Algunos pacientes que sobreviven no consiguen la total recuperación y desarrollan algún tipo de disfunción orgánica que reemplaza al FMO tardío dando paso al Síndrome de inflamación persistente, inmunosupresión y catabolismo.

Desafortunadamente, en la práctica clínica cuando reconocemos el PICS la corrección de este síndrome es muy difícil y su rehabilitación prácticamente nula. El mayor reto a día de hoy ante este nuevo arquetipo es la identificación precoz, entender la fisiopatología que subyace e iniciar una terapia multidisciplinar que se dirija a componentes específicos del síndrome.

El consumo de recursos médicos asociado al PICS aún está por medir, pero se estima que sea muy elevado. Teniendo en cuenta que los enfermos con alto riesgo de padecer PICS son

la población mayor de 65 años o portadora de comorbilidades importantes y dado que la población está envejeciendo y cada vez hay más enfermos crónicos, lo más probable es que la incidencia de PICS aumente en las unidades de críticos los próximos años. El manejo del PICS requerirá nuevas tecnologías para la vigilancia directa, la modulación del estado nutricional individual del paciente y la respuesta inmune.

Más información en:

Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure. J Adv Nutr Hum Metab. 2015; 1: e784.

Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. J Trauma Acute Care Surg. 2012; 72: 1491–501.

Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. J Trauma. 1996; 40:501–510. discussion 10–2.

Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. J Exp Med. 2011; 208: 2581–90.