

Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Ernesto Guevara de la Serna
Pinar del Río

ACTUALIZACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA.

Gustavo Moreno Martín (1), Jair O. Brown Aciego (2), Ivette González Fajardo (3), Yaimí Pimienta Siles (4), Dra. Irene Pastrana Román (5).

1. Estudiante de 4to. año de Medicina FCM Dr. Ernesto Guevara de la Serna.
2. Estudiante de 4to. año de Medicina FCM Dr. Ernesto Guevara de la Serna.
3. Estudiante de 4to. año de Medicina FCM Dr. Ernesto Guevara de la Serna.
4. Estudiante de 4to. año de Medicina FCM Dr. Ernesto Guevara de la Serna.
5. Dra. Irene Pastrana Román. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Emergencia y Medicina Crítica. Profesora Auxiliar de Medicina Interna, Jefe de Cátedra de Emergencia y Medicina Crítica del Territorio Occidental.

RESUMEN

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica es la respuesta observable ante una variedad de insultos severos, pero no estando limitados sólo a la infección. Su fisiopatología resulta de la interacción de los diferentes mediadores solubles de la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria determinando fases evolutivas que van desde la respuesta inflamatoria local, la cual puede convertirse en sistémica y evolucionar hacia una parálisis inmunológica y la disonancia inmunológica. En el presente trabajo ponemos a la luz los más recientes conocimientos en torno a la fisiopatología del SIRS, abordando sus mecanismos y principales mediadores. Con la presente revisión podemos concluir que el síndrome se desencadena por diferentes disparadores, expresando la acción de un complejo sistema defensivo, quien determina, por el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria las distintas fases evolutivas, todo lo cual de no controlarse y amplificarse lleva al paciente a una disfunción múltiple de órganos.

INTRODUCCIÓN

En los años 80 se postuló que la inflamación endotelial generalizada era la génesis de la disfunción orgánica múltiple y se pensaba que las bacterias Gram negativas eran las causantes del daño endotelial.

A fines de los años 80 y principio de los 90 hubo un cambio radical en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la disfunción orgánica múltiple debido a la investigación sobre la respuesta inmune proinflamatoria y sus mediadores lo cual dejó claro que no solamente la infección era la causante de la disfunción orgánica, dado que otras entidades como quemaduras, politrauma y pancreatitis también podían desencadenarla. Un hecho que quedó claro fue que previo a la disfunción múltiple de órganos de cualquier etiología, los enfermos cursaban con una serie de alteraciones clínicas que el Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y la Sociedad Americana de Medicina Crítica denominaron como: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Entonces definiremos al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica como la respuesta inflamatoria sistémica a una gran variedad de agravios clínicos intensos desencadenados por diferentes disparadores incluyendo la infección pero no estando limitada a ella (1).

OBJETIVOS

GENERALES:

- Hacer una revisión en torno a los avances conceptuales más significativos en los últimos años en relación a la fisiopatología del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

ESPECÍFICOS:

- Referir de forma general aspectos etiológicos del SIRS.
- Desarrollar los principales mecanismos fisiopatológicos.
- Enfocar el rol que juegan los mediadores involucrados.

INFLAMACIÓN, FISIOLOGÍA.

La habilidad innata del organismo para defenderse esta basado en tres elementos fundamentales:

1. Las barreras externas.
2. Sistema no específico para patógenos extraños y desbridamiento.
3. La respuesta específica para patógenos extraños.

La inflamación inicialmente, es una respuesta no específica de los tejidos, que se produce por estímulos químicos, mecánicos o microbianos. La inflamación es una rápida y controlada respuesta humoral y celular: el complemento, las "células asesinas", coagulación y cascada fibrinolítica son sensibilizadas en conjunto con la activación de los fagocitos y las células endoteliales.

Esta respuesta local puede ser considerada, el comienzo de un largo proceso inflamatorio que, si es regulado adecuadamente, protege a las células de los mediadores (2).

Hay cuatro eventos mayores en el proceso inflamatorio:

1. La vasodilatación.
2. Incremento de la permeabilidad microvascular
3. La activación y adhesión celular
4. La coagulación.

Las dos primeras localmente incrementan la necesidad de oxígeno y nutrientes. Los cambios locales hemodinámicas explican los síntomas clásicos de inflamación, tumor, calor, dolor y rubor.

La respuesta fisiológica normal al stress y la injuria determina una serie de cambios:
Cardiovasculares: Incremento de la frecuencia cardíaca, contractilidad y gasto cardíaco.
Endocrinos: Incremento de las catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona del crecimiento, glucagón e insulina. Hay un incremento de líquidos en el tercer espacio.

Metabólicos: El mayor cambio metabólico que se produce inicialmente es el incremento del consumo de oxígeno.

Las citoquinas son mediadores fisiológicos mensajeros de la respuesta inflamatoria y las principales moléculas involucradas son: el FNT (factor de necrosis tumoral), Las interleucinas I y 6, el interferón gamma, el factor estimulante de colonias (CSF's) y los monocitos/macrófagos.

Las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria.

La activación de las células endoteliales y el incremento de las citoquinas determinan una activación de la coagulación apareciendo trombosis local disminuyendo las pérdidas sanguíneas. Estos son los cambios más característicos de las áreas inflamadas (2).

FISIOPATOLOGIA DEL SIRS.

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, la cual es controlada por el organismo, en el sitio de la injuria. La pérdida del control local determina una respuesta sistémica exagerada, lo cual es identificado clínicamente como SIRS. Se han integrado varias fases de la respuesta inflamatoria sistémica que se caracterizan por un comportamiento biológico y clínico específico y que pueden tener una evolución progresiva, autolimitarse o presentarse de forma independiente y única:

- Fase 1 Reacción Local: en respuesta al insulto, localmente, se producen citoquinas las cuales inicialmente evocan una respuesta inflamatoria promoviendo la reparación y reclutando las células del tejido retículo-endotelial.

- Fase 2 Respuesta Inflamatoria Sistémica Inicial: Pequeñas cantidades de citoquinas son vertidas en la circulación, .macrófagos, plaquetas y polimorfos nucleares son reclutados y activados ;el factor de crecimiento es estimulado y el daño endotelial es generalizado. Una respuesta aguda es iniciada y controlada por un simultáneo decrecimiento de los mediadores pro-inflamatorios y un incremento de los antagonistas endógenos pudiendo tener dos fases evolutivas, que una vez controlado el disparador inicial la respuesta antiinflamatoria sea capaz de inhibir la respuesta inflamatoria; y que la incapacidad de controlar la lesión inicial (reanimación inadecuada, infección persistente sin infección) amplifique la respuesta y esta pase a la fase 3.

- Fase 3 Respuesta Inflamatoria Masiva: Con la caída de la homeostasis, la reacción sistémica masiva comienza, predominando las acciones destructivas de la citoquinas sobre las protectoras. El flujo de los mediadores sensibiliza numerosas cascadas y determinan una activación del sistema retículo endotelial con pérdida de la integridad microcirculatoria e insultos de los órganos a distancia.

Esta potencial respuesta sistémica y regional destructiva en el SIRS (incremento de la vasodilatación periférica, excesiva permeabilidad microvascular, activación leucocito/endotelial), contribuye al desarrollo de profundos cambios fisiopatológicos en los órganos afectados y que son los principales factores etiológicos en el desarrollo del shock séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distress respiratorio y disfunción multi -orgánica (3, 4, 5, 6, 7).

FASE 4 INMUNOSUPRESIÓN EXCESIVA: ha sido denominada indistintamente como parálisis inmune, ventana de la inmunodeficiencia o síndrome de respuesta antiinflamatoria.

En esta fase a diferencia de la previa, hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al enfermo a un estado de anergia y de inmunosupresión que lo hacen susceptible a las infecciones y a la rápida progresión de estas. Esta fase se ve con frecuencia en pacientes con quemaduras graves, hemorragia exanguinante, trauma y pancreatitis. En esta hay una disminución de la expresión de los antígenos HLA-DR y HDA-DQ, así como tendencia a una disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno. Otras alteraciones descritas son el bloqueo de la activación de macrófagos por citocinas, el desequilibrio entre la comunicación de células B y T con la consecuente disminución en la síntesis de anticuerpos y la disfunción

local de polimorfos nucleares. Un gran número de enfermos que evolucionan a esta fase mueren en relación a la infección, pero hay un subgrupo de ellos en quienes se presenta reversión de la inmunoparálisis; la misma puede ser endógena por mecanismos no bien precisados que involucran la producción de interleucina 10, factor estimulante de colonias de macrófagos, TNF e interleucina 1 y 6 ó exógeno con el uso de interferón ganma que restaura la expresión del antígeno HLA-DR y que induce la producción de interleucina 6 y TNF.

Fase 5 Disonancia Inmunológica: Esta fase se asocia invariablemente a la disfunción múltiple de órganos y elevada mortalidad. Se caracteriza por una respuesta proinflamatoria persistente y amplificada aunada a una respuesta antiinflamatoria de igual magnitud que lleva a una parálisis inmunológica. Estos pacientes además presentan sepsis no controlada a pesar del uso de antibióticos. En esta fase de disonancia inmunológica es difícil que se restablezca el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y la antiinflamatoria, lo que conduce a que el paciente fallezca por disfunción múltiple de órganos y sepsis no controlada.

LAS PRINCIPALES ALTERACIONES FISIOPATOLOGICAS EN EL SHOCK SÉPTICO SON:

1. Utilización deficiente de oxígeno.
2. Respuesta hemodinámica variable.
3. Activación celular y de los mediadores biológicos

UTILIZACIÓN DEFICIENTE DE OXIGENO.

Esto se refleja por la disminución del consumo de oxígeno (VO_2), menor diferencia arterio-venosa de oxígeno y aumento de la saturación venosa de oxígeno.

Al mismo tiempo la lactacidemia, se hace evidente, considerándola como un parámetro de falta de oxígeno a la célula y como índice de mal pronóstico.

Entre los marcadores bioquímicos, la concentración sanguínea de lactato, y mejor aún, la relación lactato/piruvato, serían las más útiles, para valorar el estado de oxigenación tisular, aunque debe tenerse en cuenta, que su interpretación puede llegar a ser difícil, ante la posibilidad de cambios en su aclaramiento hepático y en el plasma.

RESPUESTA HEMODINÁMICA VARIABLE

El Shock séptico puede aparecer bajo dos modalidades hemodinámicas:

1. SHOCK HIPERDINÁMICO, con aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares periférica.

a nivel cardíaco se observa una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fevi) disminuida; la dilatación del ventrículo izquierdo (v_i) y el aumento del volumen telediastólico (v_{tdvi}) compensan esta disminución. de esta forma se mantiene el volumen sistólico (v_{as}).

el gasto cardíaco se incrementa como consecuencia del aumento de la frecuencia cardíaca, que experimenta este tipo de paciente.

las referidas alteraciones aparecen en las primeras 24 horas desde el inicio del shock, persisten durante 4-7 días y después retornan a la normalidad en los pacientes supervivientes.

Estos datos sugieren, que la disminución de la fracción de eyección, debe imputarse a un descenso intrínseco en la competencia miocárdica, por un mecanismo no del todo conocido, pero cuyo desencadenante es la endotoxina en la sangre.

2. SHOCK HIPODINÁMICO, con disminución del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares periféricas.

Las características del shock hipodinámico, no se observan nunca en el shock hipovolémico y cardiogénico, en los que también esta disminuido el consumo de oxígeno, por disminución del transporte (disminución de la hemoglobina o del gasto cardíaco), pero la extracción periférica de oxígeno esta conservada.

El shock hiperdinámico y la disminución periférica de la extracción de oxígeno, son privativos del shock séptico (8,9).

ACTIVACIÓN DE LOS ELEMENTOS CELULARES Y MEDIADORES BIOLÓGICOS.

1. Fase de inducción.
2. Fase de inducción y síntesis de las citoquinas.
3. Fase de la cascada de las citoquinas.
4. Mediadores secundarios y productos que causan daño tisular.

Fase I: Inducción

El SIRS puede ser determinado por mecanismos infecciosos ó no, pero las manifestaciones de la respuesta sistémica son similares.

Las infecciones por Gram- Negativos, han servido de modelo para explicar las alteraciones que se producen.

La endotoxina (LPS) y péptidoglican son aparentemente los elementos desencadenantes de la reacción sistémica. Tabla 1.

Tabla 1. Efectos de la endotoxina LPS en órganos y sistemas.

Órganos / Sistemas	Efectos
Miocardio	Alteración de la función ventricular sistólica. Generación del factor de depresión del miocardio. Disminución del calcio intracelular. Isquemia miocárdica.
Pulmón	Resistencia vascular aumentada. Lesión de células endoteliales con salida de proteínas al intersticio vascular.
Riñón	IR por alteración del flujo renal o efecto directo por la actuación de la cascada humoral activada. Reducción de la filtración glomerular.
Cerebro	Incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Reducción del flujo sanguíneo cerebral. Leucomalacia periventricular. Cambios en la sustancia blanca. Infartos difusos.
Gastrointestinal	Aumento de la permeabilidad del intestino

Entre las acciones más importantes de la endotoxina LPS podemos destacar:

1. Estimula la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandinas.
2. Estimula la producción de monocitos e induce su activación
3. Activa la cascada de la coagulación y sistema del complemento.
4. Induce la activación del endotelio, promoviendo la aparición de moléculas de adhesión.
5. Produce alteración del tono vascular y altera su permeabilidad.
6. Incrementa la producción de PMN por la médula ósea, estimula su marginación y pasaje transendotelial y estimula su degranulación.
7. Estimula la síntesis a nivel hepático de proteínas de fase aguda.
8. Estimula el catabolismo proteico y la gluconeogénesis, entre otras.

La participación de IL-1 (α y β) como mediadores de la cascada inflamatoria parece bien fundamentada. Se han detectado concentraciones plasmáticas muy superiores a las normales en cuadros de SRIS y sepsis. Su efecto biológico la cataloga como una interleuquina proinflamatoria. Dentro de sus efectos más importantes destacan:

1. Estimula la síntesis de TNFα, IL-6, IL-8, PGE2, Leucotrieno B4, además de su propia síntesis.

2. Induce la producción de GM-CSF, incrementando el número de células precursoras de la médula ósea.
3. Estimula la marginación de neutrófilos activados.
4. Estimula la expresión de genes para colagenasas y fosfolipasas que participan en los mecanismos de daño celular.
5. Aumenta las concentraciones plasmáticas de Factor Activador Plaquetario (PAF), favoreciendo la actividad procoagulante endotelial.
6. Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda.
7. Estimula la liberación de hormonas hipofisiarias.
8. Produce fiebre, anorexia y alteraciones hemodinámicas por inducción de síntesis de Oxido Nítrico.

La tercera citoquina en aparecer después de la injuria es la IL-6. Es una fosfoglicoproteína que se sintetiza rápidamente por tejidos injuriados, sistema monocito-macrófago activado, endotelio activado y fibroblastos. Su transcripción y liberación se incrementa en respuesta a TNF α e IL-1. Sus efectos más importantes se ejercen a nivel de células inmunológicamente activas y a nivel hepático. Entre los primeros destacan el ser un factor diferenciador de linfocitos B, linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas y médula ósea. Junto a TNF α estimulan la activación de PMN. A nivel hepático estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, las cuales protegen al huésped de una reacción inflamatoria generalizada. Sus concentraciones séricas son extraordinariamente variables, sin embargo en nuestra experiencia se encuentran significativamente más elevadas en pacientes con cuadros clínicos más severos y en aquellos pacientes que posteriormente fallecen. Estos niveles persisten elevados por varios días, constituyéndose a nuestro juicio en un excelente marcador pronóstico, pues traduciría fielmente la magnitud de la injuria (10, 11, 12, 13).

- Fase II: Síntesis y secreción de citoquinas.

Existe una regulación general para la síntesis proteica por las células: transcripción del RNA mensajero por el DNA, proceso del RNA mensajero, translación del RNA dentro de la proteína y el proceso de post-translación y secreción de la proteína. En general las citoquinas no son almacenadas como moléculas pre-formadas y su síntesis se produce por la transcripción de un nuevo gen bajo el influjo y estimulación del polisacárido. Existiendo un mecanismo normal que puede incrementarse en respuesta a la inflamación aguda.

- Fase III: Cascada de las Citoquinas.

Las citoquinas son permanente inactivadas por muchos tipos de células. Determinan efectos locales y sistémicos. Son especialmente pleiotrópicas en su acción fundamental. El factor de necrosis tumoral (FNT), además de ser un mediador fundamental en el shock séptico, es una citoquina multifuncional. Se fija a sus receptores específicos, provocando efectos sobre la función celular y teniendo gran impacto sobre la homeostasis (14,15) Tabla 2.

Tabla 2. Efectos biológicos del TNF.

Sistemas	Efectos
SNC	Fiebre. Liberación por el hipotálamo de factor liberador de corticotropina. Anorexia. Inflamación meníngea.
Cardiovascular	Shock. Depresión miocárdica. Síntesis de óxido nítrico.
Respiratorio	IRA. Edema.
Gastrointestinal	Necrosis.

	Síntesis de FAP. Producción hepática de reactivantes de fase aguda. Diarreas.
Renal	Oliguria. Necrosis Tubular.
Hematopoyético	Supresión eritropoyética. Aumento de la destrucción eritrocítica. CID. Neutrofilia o Neutropenia.
Endocrino	Síndrome del enfermo eutiroides. Acidosis láctica. Aminoacidemia. Cifras bajas de FNT parece tener un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis incluyendo el ritmo circadiano del organismo, del apetito, sueño y la temperatura.

INTERLEUCINAS

Las Interleucinas, son en definitiva señales extracelulares proteicas o proteínas señaladoras extracelulares, que son secretadas por células efectoras, y tienen como su función primaria la habilidad de modificar la conducta de otras células.

INTERLEUCINA-1.

Aparece por acción del TNF. Se produce por miocitos y macrófagos. Existen 2 tipos: Interleucina-1 e Interleucina-2 que inducen la producción de células "asesinas" por los macrófagos y la proliferación de las células T. Tiene una corta vida plasmática. Estimulan indirectamente al complejo monocito/macrófago, CSF Gm-CSF, Macrófagos CSF, fase reactiva aguda hepática y la síntesis de proteínas. Incrementa la marginación y activación de los neutrófilos y tiene efecto pro-coagulante.

INTERLEUCINA 6.

Actúa sinérgicamente con la Interleucina -1 e interactuando con el FNT promueven la estimulación y acumulación de leucocitos.

INTERLEUCINA 4-8.

Actúan sinérgicamente, estimulando la formación de FNT e interleucinas, pero inhibiendo la adhesión al endotelio. La interleucina-4 aumenta la adhesión linfocitaria y regula el incremento de las células T

INTERFERON Gamma.

Promueve la formación de FNT por acción de la endotoxina sobre el macrófago, incrementa la adhesión linfocitaria a las células endoteliales, aumenta la actividad fagocitaria y antagoniza con las acciones del GM-CSF.

Otras interleucinas se producen secundariamente en los eventos antigénicos, son:

- El antagonista de los receptores de Interleucina (IL-1ra).
- Los factores estimulantes de colonias son otro grupo de citoquinas

Están disminuidos durante la sepsis, estimulan la producción de prostaglandina E y disminuyen el fenómeno de translocación bacteriana.

Dentro de sus funciones se encuentran la estimulación de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la proliferación de monocitos y macrófagos (M-CSF y la proliferación de leucocitos (G-CSF).

Las citoquinas anti inflamatorias (IL-4 ,IL-3) contractúan y regulan la acción del FNT é IL-1

La interleucina-10, parece ser especialmente importante. La acciones en conjunto de FNT, Interleucinas e Interferón Gamma inducen la secreción de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador (16,17).

FASE IV: MEDIADORES SECUNDARIOS Y PRODUCTOS QUE CAUSAN DAÑO TISULAR.

ENDOTELIO

El endotelio juega un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis y sus complicaciones, su acción se refleja a tres niveles fundamentales:

1. Regula la microvasculatura adecuando el aporte de nutrientes a las demandas metabólicas tisulares a través de la producción de factores vasoactivos.
2. Modula la coagulación, actividad procoagulante: producción de factor tisular procoagulante, inhibición del activador del plasminógeno; actividad anticoagulante: constituye una barrera a las vías procoagulantes, inhibe proteínas procoagulantes y regula la fibrinólisis.
3. Favorece los fenómenos de rolling, adhesión y migración celular. Estos fenómenos son debidos a que diversos estímulos (en donde destacan TNFalfa e IL1) activan el endotelio vascular, el cual expresa al nivel de membrana celular moléculas de superficie que favorecen los fenómenos de rolling, adhesión a la pared endotelial, penetración de la pared vascular y migración transendotelial. Tres familias de moléculas de adhesión son responsables de estos fenómenos. La primera, la familia de selectinas está compuesta por la selectina E (ELAM 1), selectina L (L ECAM) y la selectina P (GMP-140); la segunda, la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF) compuesta principalmente por VCAM-1 (molécula de adhesión intercelular), y la tercera la familia de las integrina (CD11 y CD18) (18).

FACTOR DE ESTIMULACIÓN PLAQUETARIA (FAP)

Es un potente mediador antiinflamatorio, que incrementa la adhesión celular y su activación, por efecto directo ó a través de los radicales libres de oxígeno y activación del ácido araquidónico.

La diversidad de sus funciones se relaciona con el aumento de la permeabilidad capilar, trombocitopenia, hipertensión pulmonar y broncoconstricción además de la producción de sinergismo, con la respuesta local del fenómeno de inflamación, al activar los macrófagos y polimorfonucleares.

Puede producir hipoperfusión intestinal y necrosis.

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Forma parte de las membranas celulares fosfolipídicas y se libera por la acción de la fosfolipasa A2.

Se ha demostrado, que las células de Kupfer responden a las endotoxinas, con incrementos de metabolitos del ácido araquidónico y específicamente de las prostagladina E2 (PGE2), la vía de la ciclo-oxigenasa emprende la liberación de prostaglandinas de las cuales las prostaglandina PGI2 y el tromboxano A2 y B2 son los más importantes.

Las prostaglandinas y los tromboxanos tienen efectos biológicos opuestos. Las prostaglandinas impiden la agregación plaquetaria, es vasodilatadora e inhibe la adherencia de los polimorfonucleares. Los tromboxanos son unos de los metabolitos más potentes del ácido araquidónico, agrega las plaquetas y tiene efecto vasoconstrictor, con aumento de la permeabilidad capilar, efecto que también lo tienen las prostaglandinas, pero producen vaso dilatación sistémica.

Niveles elevados en la circulación de tromboxano B2 y prostaglandinas están relacionados con la vasoconstricción pulmonar e hipertensión arterial (19).

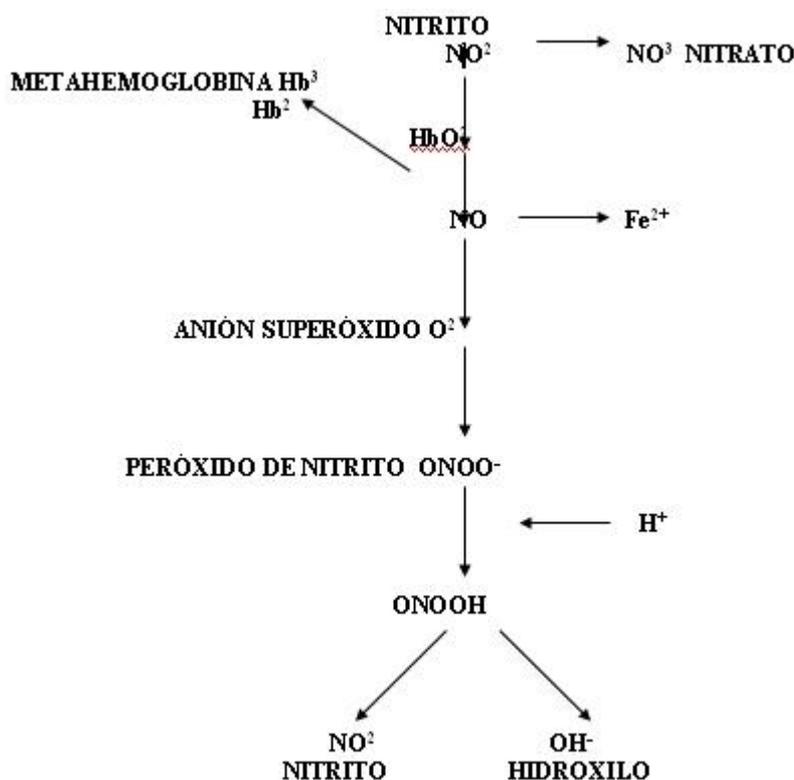
RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Por la reoxigenación y la re-perfusión, se produce un incremento y perpetuación del daño celular y tisular, lo que determina un incremento del número y adhesión de los neutrófilos, que incrementan la producción de aniones. La reactivación de la oxigenación activa la peroxidasa lipídica, que causa destrucción del DNA e indiscriminada desorganización molecular.

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es una molécula gaseosa que está involucrada en los cambios hemodinámicos que se ven en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y que van desde la insuficiencia cardíaca pasando por el shock séptico, hasta los cambios que se observan en el síndrome de enfermedad respiratoria aguda, lo mismo que en el hígado o riñón durante el síndrome de enfermedad de órganos múltiple, desempeñando además funciones fisiológicas que son imprescindibles para el mantenimiento de la economía. El óxido nítrico es sintetizado por una familia de enzimas conocidas como Óxido Nítrico Sintetasa (NOSs). Se reconocen tres isoformas: NOS neuronal, la NOS inducible (presente en monocitos, macrófagos, células musculares lisas, células endoteliales, fibroblastos, miocitos cardíacos, hepatocitos y megacariocitos y que se expresan cuando estas células son estimuladas por endotoxinas o por citoquinas inflamatorias) y la NOS endotelial o constitutiva, calciodependiente y que se expresa continuamente. Estas catalizan la oxidación del aminoácido L-arginina en L-citrulina + óxido nítrico. Este radical libre de tiempo de vida media corta (3-30 segundos), producido por el endotelio como consecuencia de la acción de citoquinas proinflamatorias, difunde a las células musculares lisas de los vasos arteriales reaccionando con el grupo Heme de la Guanilato ciclasa, activándola y aumentando la producción de GMPc que ejerce un efecto vasodilatador (20,21). Gráfico 1.

Gráfico 1. Mecanismo de acción del óxido nítrico.



FUNCIÓN DE LOS POLIMORFOS NUCLEARES Y OTRAS CÉLULAS

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa a la invasión de sustancias extrañas a los tejidos. La interacción del endotelio se produce, a través de los receptores de membrana, que determinan su adherencia y migración, son las moléculas de adhesión interleucocitaria (ILAM-1) y la molécula de adhesión del leucocito al endotelio (ELAM-1). Se ha demostrado que la hipotermia incrementa la adhesión leucocitaria a las células endoteliales

Existe además la liberación del factor de activación de los neutrófilos (FAN). Este

requisito es necesario para la formación de mediadores que dañan los tejidos. La activación de los polimorfonucleares tiene un efecto potencialmente tóxico relacionado con la liberación de proteinasas, radicales libre de oxígeno e eicosanoides (22).

PROTEÍNAS PLASMATICAS ACTIVADAS DURANTE LA SEPSIS.

En la respuesta inflamatoria participan al menos cuatro sistemas de proteínas plasmáticas:

- Sistema de la coagulación.
- Sistema de contacto.
- Sistema de complemento.
- Sistema fibrinolítico.

SISTEMA DE LA COAGULACIÓN.

Las anomalías de la coagulación en el SIRS y la sepsis resultan de la activación de la vía extrínseca ó la vía intrínseca por la endotoxina, TNF-alfa ó las interleucinas 1-6. La secuencia precisa de los eventos no ha sido bien dilucidada. Sin embargo, la activación inicial de la coagulación parece ser por la vía extrínseca. La evidencia del papel de la vía extrínseca es la siguiente: la administración de endotoxinas a humanos determina la producción de FNT, formación de Factor X y trombina; la activación de la vía intrínseca no se ha encontrado y posiblemente juege su rol en la sepsis por la generación de bradiquinina.

La trombosis en la microcoagulación es una forma de localizar la respuesta inflamatoria.

SISTEMA DE CONTACTO

Es también activado por el factor Hageman, convirtiendo la pre-kalikeina en kalikeina, que a su vez se convierte el kininógeno en Bradiquinina aumentando la permeabilidad capilar.

SISTEMA DE COMPLEMENTO

Es de los más efectivos en la respuesta inflamatoria. Se activa por la vía clásica (antígeno-anticuerpo) y la alterna (endotoxina). Se activa durante la sepsis donde se produce C3a y C5a que son importantes opsoninas. Estimulan la migración, adherencia, agregación y degranulación de los neutrófilos, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y disminución de la resistencia vascular periférica. La opsonina C5a esta elevada en pacientes en shock y produce liberación de leucotrienos y prostaglandinas. Los monocitos activados por C5a generan IL-1b.

SISTEMA FIBRINOLITICO

Se inicia por la estimulación del Factor XI, que convierte el plasminógeno en plasmina y activa la vía intrínseca de la coagulación.

Un estimulador del plasminógeno se produce en el shock por el endotelio capilar y/o los macrófagos y puede explicar la coagulación intravascular diseminada (CID).

Recientemente se ha planteado la aparición de proteínas fibrinolíticas y sus inhibidores de productos de la degradación de la fibrina y se plantea que el sistema fibrinolítico activado es independiente de la activación de la coagulación (23).

OTRAS SUSTANCIAS MEDIADORAS LIBERADAS DURANTE EL SHOCK SÉPTICO.

El péptido vasoactivo intestinal se relaciona con la neurotransmisión y tiene un efecto vasodilatador potente.

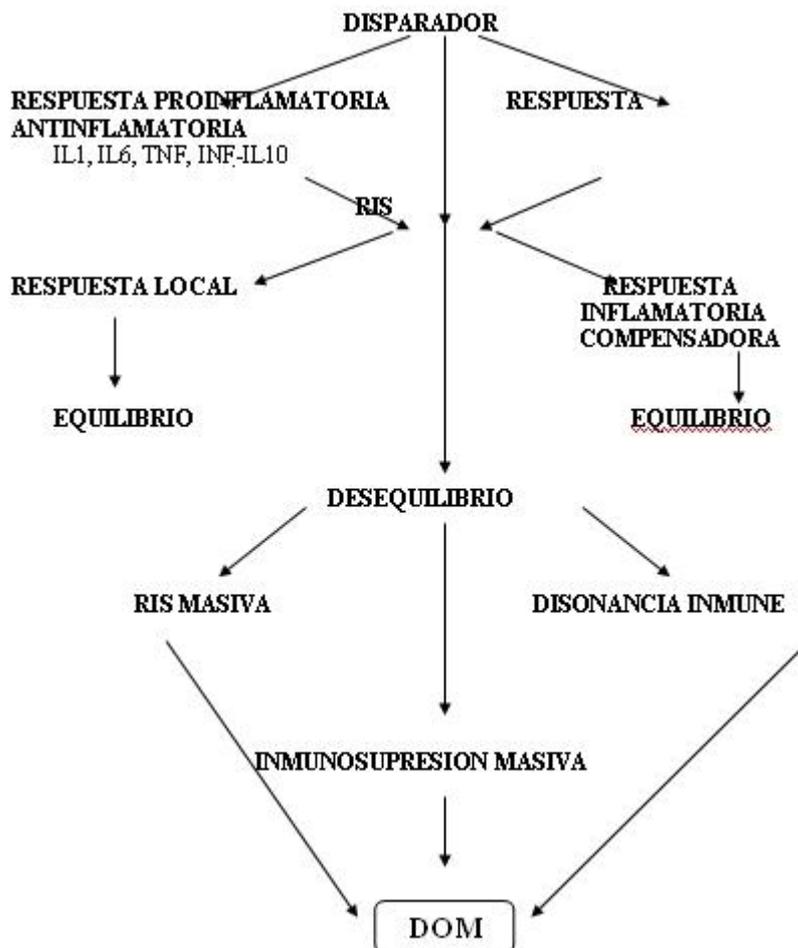
La fibronectina se encuentra disminuida en los procesos sépticos. Es una opsonina importante para el aclaramiento sistémico de los colágenos desnaturalizados.

Las B-endorfinas son liberadas por la hipófisis en respuesta a la endotoxina, puede producir vasodilatación, hipotensión, y depresión del sistema nervioso central.

La histamina y proteasas liberadas en la fase aguda son producidas por el hígado (24).

Podemos concluir que el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica se desencadena por diferentes disparadores y expresa la acción de un complejo sistema defensivo en el que participan factores celulares, quimiocinas, interleucinas, moléculas de adhesión, especies reactivas del oxígeno y derivados del ácido araquidónico entre otros. Así mismo está caracterizado por presentar diferentes fases evolutivas que pueden tener una evolución progresiva, autolimitarse o presentarse en forma independiente o única. Cada una de las fases va a estar determinada por el equilibrio existente entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, las cuales de no controlarse y amplificarse lleva al paciente a una Disfunción Orgánica Múltiple. Gráfico 2.

Gráfico 2. Estadios evolutivos del SIRS



Por tanto mientras mas conozcamos la respuesta inmune del hospedero, mayores serán las posibilidades de éxito de las futuras terapias dirigidas a aumentar o inhibir la respuesta inmune del paciente con SIRS, según su base genética, el estado por el cual cursa la enfermedad y las características etiopatogénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joseph Barreda. Bacteriemia, sepsis, choque séptico y falla orgánica multisistémica. Revista Iladiba. Colombia. Octubre 1991; (2)
2. R. S. Cotran, V. Kumar y T. Collins. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ta. Edición. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana de España, S. A. U. 2000; 3: 53-84; 5: 143-147; 9: 360-364.
3. American Heart Association. Recognition of Respiratory Failure & Shock; Anticipating

- Cardiopulmonary Arrest. In Chameides L. Textbook of Pediatric Advanced Life Support. New York: American Heart Association; 1999: 3-9.
4. Davies MG, Hagen PO. Systemic Inflammatory Response Síndrome. *Brit J. Surg* 1997; 84: 920-935.
 5. T. R. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª. Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana de España, S. A. U. 2002. 124: 946-952.
 6. Lee Goldman, M. D. J. Claude Bennett, M. D. Cecil textbook of Medicine. 21st Edición. Philadelphia, Pennsylvania. W. B. Saunders Company. 2000. 96: 507-512.
 7. Jay H. Stein, Internal Medicine. 5th Edición. St. Louis, Missouri. Mosby. 1998. 245: 1445-1454.
 8. Caballero, Tratado de Medicina Intensiva. Versión electrónica.
 9. D. Patjik; T. Vanderpoll; M Levi; D. L. Cutier; M. B. Aprime; A Vanden Ende; J. V. V. Ten Cate; ST. H. Van Denventer. Interleukin 10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia *Blood*, Vol 89; Iss. 8 pp 2701-2705. 1997.
 10. Hatanaka K, Kawamura M, Murai N, Ogino M, Majima M, Ogino K. Harada Y. Fr 167653, a cytokine Sintesis inhibitor, exhibits anti-inflamatory effects early in rat carragenin-induced pleurisy but no effect later. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Nov; 299 (2): 519-512.
 11. Lodolce JP, Binbet PR, DL; Chien M; Ma. A. T Cell independent interleukin 15 ralpha signals are required for bystander proliferation. *J Exp med* Oct 15; 194 (8): 1187-94. 2001.
 12. BD. Freeman, C. Natanson. Anti-inflammatory therapies in sepsis and septic shock. *Expt. Opin. Investig. Drug*: 2000; Vol. 9, 1651-1663.
 13. MM. Levy, MP. Fink, JC. Marshall, E. Abraham, D. Angus, D. Cook et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*: 2003; Vol. 31, 1250-1256.
 14. Richard S. Irwin and James M. Rippe. Intensive Care Medicine. 5th Edición. Philadelphia, Pennsylvania. Lippincott Williams and Wilkins. 2003. 84: 1035-1039.
 15. Dougnac A, Andresen M. Mediadores Celulares, humorales y citoquinas en Sepsis y Falla Multiorgánica Castro J, Hernández G (Eds). Publicaciones Técnicas Mediterráneo, Santiago, Chile. 1999, pp 63-75.
 16. Davies M, Hagen P. Systemic Inflammatory response syndrome. *British J of Surg* 1997; 84: 920-935.
 17. Beckett CG, Dell, Oliod, Shidrawi RG, Rosen Bronson S, Glutyn-Induced NO & Pro Inflammatory cytokine release by cultured coeliac small intestinal biopsies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 May; 11(5): 529-35.
 18. Chin HK, Kim YK, Lee JH. Remnant lipoprotein particles induce opoptosis in endothelial cells by NADPH oxidase mediated production of super oxide and cytokines via Lectin Like oxidized low-density Lipoprotein Receptor-I activation. Prevention by Cilostafold *Circulaton*. 2004 febrero 16.
 19. M. Means-Markwell and others Association. Eosinophilia whit aberrant T cells and elevated serun levels of Interleukin -2 and interleukin -15. *The New England Journal of Medicine* Vol 342, marzo 25, 2000, number 21.
 20. JM Kyriakys; J Auruch: Proteins Kinase Cascade Activated Stress & Inflammatory Citokines. *Bioassays* 18: 567-69, 1996.
 21. M. Imai, C. Goepfert and E. Kacsmarek. CD 39 modulates IL-D release from activated endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001. 270: 272-278. (Pub Med).
 22. Mark J Walport, P:H:D, F:R:C:P: Complement N England *J Med*, 2001. April 5. Vol.334. #14.
 23. LISH, Szmitko PE, Weisel RD, Wang CH Fedal PM, Lirk, Mickle DA, Verma S. C Reactive Protens up Regulates complement inhibitors factors in endothelial cells. *Circulation* 2004. Feb16.
 24. JC. Marshall, JL. Vincent, MP. Fink et al. Measures, Markers & Mediators: tward a staging system for clinical sepsis. *Crit Care Med*; 2000; 363:1721-1723.