

11224
2
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

COMPORTAMIENTO DEL SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA
EN EL PACIENTE GRAVE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO Y
TERAPIA INTENSIVA

P R E S E N T A

Dr. EDUARDO IVAN CHAVEZ ORDOÑEZ

MEXICO, D.F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMPORTAMIENTO DEL SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN EL PACIENTE GRAVE

INTRODUCCION

La inflamación constituye una respuesta de los tejidos vivos al daño local y probablemente represente el primer mecanismo de defensa ante diversos agentes ofensivos (7).

La inflamación es un proceso integrado que ocurre de una manera continúa. Para su descripción, con fines didácticos se la ha dividido en eventos vasculares, eventos celulares y mediadores.

EVENTOS VASCULARES

La respuesta inflamatoria comprende la movilización de líquido y leucocitos desde la circulación hacia los sitios de trauma o infección. Previamente a su migración, los leucocitos se adhieren a las superficies endoteliales, y esto ocurre solamente en el sitio de la lesión. En la inflamación aguda, el reclutamiento de los neutrófilos ocurre en pocos minutos a pocas horas. El objetivo fisiológico es destruir los microorganismos invasores y reparar el tejido lesionado. Cuando no se regulan los mecanismos destructivos utilizados por los leucocitos pueden producir lesión tisular. Actualmente está bien claro que el endotelio vascular juega un papel preponderante en el proceso de reclutamiento leucocitario (8). Las células endoteliales y los leucocitos tienen receptores de adhesión que son responsables de la mediación de interacciones célula-célula y célula-matriz. Estas interacciones regulan el tráfico y la migración de

leucocitos a través de la barrera endotelial y a los tejidos (31). Se han descrito 3 clases de receptores que promueven la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular: integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las selectinas. Estas moléculas son glicoproteínas de la membrana que se exponen tanto en la superficie de la célula endotelial como del leucocito (8). El reclutamiento de leucocitos a áreas específicas primero es dirigido por la activación de células endotelias y la exposición de moléculas de adhesión que pueden capturar leucocitos circulantes no estimulados. Los leucocitos adherentes pueden entonces ser activados, un requerimiento para la exposición de receptores adicionales que pueden promover la migración celular transendotelial.

Los leucocitos pueden ser activados por las proteínas del complemento tales como C3a y también por productos bacterianos. Sin embargo, en los sitios inflamatorios localizados, la activación del complemento puede estar estrechamente controlada por proteínas reguladoras, así como por difusión en el plasma. Los péptidos bacterianos pueden no tener acceso a la vasculatura. Por lo tanto, otros mediadores pueden ser importantes en activar leucocitos que estén adheridos al endotelio. La trombina y la histamina inducen la exposición en la superficie de la célula endotelial de un mediador lipídico, el factor activador de plaquetas, el cual a su vez es un potente activador de leucocitos. En la inflamación fisiológica, los subgrupos específicos de leucocitos son reclutados de una manera estrechamente regulada, así el reclutamiento agudo de células fagocíticas es transitorio, sirviendo esto para limitar la

respuesta inflamatoria, movilizandolos solamente los leucocitos suficientes para contener la invasión microbiana y reparar el daño tisular.

La acumulación y activación anormal de neutrófilos se han implicado en un gran número de desórdenes inflamatorios, incluyendo lesión por reperfusión en pacientes con choque o en pacientes que han recibido terapia trombolítica o angioplastia, SIRPA, sepsis por gram negativos G(-) y enfermedades autoinmunes. Los radicales libres de O₂ y enzimas proteolíticas probablemente participen en el daño tisular. Un factor clave en muchos desórdenes inflamatorios agudos puede ser la lesión endotelial actual por parte de los neutrófilos. En la inflamación fisiológica, las interacciones de los leucocitos con el endotelio dura solamente lo suficiente para apoyar la migración transendotelial de los leucocitos a las áreas en donde destruyen a los microorganismos invasores y ejecutan una remodelación tisular controlada. Parece ser que una exposición sostenida de las moléculas de adhesión producen la acumulación de leucocitos activados que dañan tanto al endotelio como a los tejidos subyacentes. El resultado puede ser un círculo vicioso de adherencia y activación de neutrófilos, llevando finalmente al daño de la célula endotelial (8).

Los neutrófilos tienen un gran arsenal para proteger al huésped contra los invasores. Este mismo armamentario, cuando se dirige contra el tejido normal, puede producir daño en el huésped. La modulación de esta lesión endotelial mediada por neutrófilos es crítica para determinar la extensión de la lesión. Las perturbaciones sutiles del endotelio por los mediadores

inflamatorios o por los neutrófilos mismos, más que la lisis endotelial, son absolutamente esenciales en la fisiopatología de la inflamación. El balance procoagulante y anticoagulante que el endotelio regula también puede estar marcadamente perturbado durante el proceso inflamatorio (18).

EVENTOS CELULARES

Como ya se mencionó, la función más importante de los neutrófilos y fagocitos monocleares es la fagocitosis. Las principales características biológicas de los fagocitos son: a) metabolismo caracterizado por una elevada glucólisis anaerobia, por un gran catabolismo glucídico a través del cortocircuito hexosa monofosfato y por una escasa actividad mitocondrial; b) poseen una amplia reserva de enzimas y otros factores biológicos; c) tienen microtubulos y microfilamentos conectados por proteínas contractiles que participan activamente en la orientación migratoria y en la endocitosis misma; y, d) una membrana celular muy sensible a los estímulos ambientales. El hecho más relevante durante la fagocitosis es el importante cambio en el metabolismo oxidativo que aumenta considerablemente el metabolismo glucídico y el consumo de O_2 por activación de un sistema enzimático que oxida la nicotinamadenin dinucleótido fosforilado reducido (NADPH). El significado funcional de esta activación metabólica está en relación con la formación de moléculas muy reactivas como el peróxido de hidrógeno, el anion superóxido y radicales de hidróxilo, moléculas que tienen un gran efecto bactericida. Los factores que liberan los granulocitos son múltiples y son responsables del daño en el tejido afectado y de la

amplificación del proceso inflamatorio. Entre estos factores están la histamina, la antiguamente llamada sustancia de reacción lenta (SRS-A), y que hoy se sabe son los leucotrienos C4, D4 y E4 (LTC4, LTD4, LTE4), las prostaglandinas E y F; las catepsinas ácidas, las proteasas neutras, fibrinolisisina, colagenasa, elastasa, nucleasa, polisacaridasa, lipasa, fosfolipasa, lisosima, peroxidasa, fosfatasa y las proteínas catiónicas. Las proteasas que parecen ser las principales responsables del daño tisular son las colagenasas, la elastasa, la catepsina C (proteasa neutra) y la catepsina D (proteasa ácida). Asimismo, existen inhibidores de las proteasas lisosomales de las polimeronucleares (PMN): la alfa 1 antitripsina y la alfa 2 macroglobulina. Las plaquetas también liberan mediadores de la inflamación al ser estimuladas, e incluyen, entre otros, ADP, ATP, serotonina, calcio, histamina, factor 4 plaquetario, fibrinógeno, hidrolasas y fosfatasa ácida (11). Se ha demostrado que la activación de los PMN y sus funciones, sean beneficiosas o dañinas, son moduladas por las citocinas.

Los macrófagos y sus precursores conforman el sistema fagocítico mononuclear. Los macrófagos protegen al organismo a los linfocitos durante el desarrollo de la inmunidad específica. También tienen la función protectora fundamental de ingerir y matar los microorganismos invasores. Los macrófagos expuestos a la endotoxina liberan citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, el cual, bajo ciertas circunstancias, puede activar a los macrófagos. Esto aumenta la posibilidad de que los macrófagos expuestos al lipopolisacárido (LPS) o toxinas bacterianas durante la sepsis, se puedan autoactivar (15).

Luego de una lesión, ciertos tipos de células predominan de una manera secuencial. Inmediatamente después de la lesión, predominan las plaquetas y los eritrocitos, seguidos de PMN, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, y luego de células endoteliales, epiteliales.

La manera como se envían mensajes desde órganos centrales hacia el interior de las células es a través de mensajeros, y esto es lo que se conoce como sistemas mensajeros intermedios (hormonas y canales iónicos). Cada receptor conoce solamente un mensajero específico o clase de mensajeros. Existe evidencia creciente que apoya que la disfunción de los mensajeros intermedios es un mecanismo por el cual los mediadores de la sepsis causan disfunción celular, por lo que la célula no puede responder a los estímulos externos. Esto puede llevar a falla de órganos, a incluso a colapso vascular si el músculo liso del vaso no puede responder a la estimulación adrenérgica (21).

Entre las sustancias que se producen durante la respuesta inflamatoria sistémica, están los factores estimulantes de colonias. Estos son producidos por múltiples células, pero destacan principalmente el macrófago, linfocito, monocito, células endoteliales, osteoblastos, y células del músculo liso. Los que tienen relación con la sepsis son el factor estimulante de colonias del granulocito (G-CSF), del macrófago (M-CSF) y del granulocito y del macrófago combinados (GM-CSF). Entre las funciones más importantes de estos están promover y potenciar la función del neutrófilo maduro, potencia el metabolismo oxidativo, promueve la quimiotaxis, fagocitosis, e inducen la proliferación

de células progenitoras hematopoyéticas. En si, potencian las funciones de polimorfonucleares y monocucleares (36).

MEDIADORES DE LA INFLAMACION

Son muchos los factores humorales y celulares que intervienen en el proceso de la inflamación, y que favorecen su amplificación y/o perpetuación. Ellos pueden ser activados tanto por procesos inmunológicos como no inmunológicos. En los sistemas biológicos ocurre una interacción constante entre los diversos mediadores, por lo que su separación se hace solo con fines didácticos. A los mediadores se los puede clasificar en:

- aminas vasoactivas
- sistema de coagulación fibrinolítico y cininas
- sistema del complemento
- prostaglandinas y leucotrienos
- especies reactivas de O₂
- citocinas

Las aminas vasoactivas se han asociado característicamente con las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata. La más típica de este grupo es la histamina, también la serotonina y la SRS-A (LTC₄, LTD₄, LTE₄).

En los años recientes se ha dado relevancia a la presencia de un mecanismo común que inicia las respuestas orgánicas contra las lesiones, el cual incluye el sistema de coagulación, las cininas, la activación del sistema del complemento y la fibrinólisis. Este mecanismo se ha denominado sistema plasmático de activación por contacto. Las proteínas que se requieren para

iniciar, amplificar y propagar estas reacciones de defensa de superficie son el factor XII (Hageman), la prekalicreina, el cininógeno de alto peso molecular (HWMK) y el factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma).

La activación del sistema del complemento se produce por la presencia de complejos inmunitarios o mediante mecanismos no inmunológicos. Su activación produce efectos proinflamatorios y lisis celular.

Entre los muchos agentes que participan en la reacción inflamatoria favoreciendo la vasodilatación, permeabilidad vascular, quimiotaxis y fagocitosis, se encuentran las prostaglandinas y los nucleótidos cíclicos, los cuales tienen una gran variedad de efectos biológicos que afectan prácticamente a todos los tejidos humanos. Las prostaglandinas tienen efectos potentes en múltiples tejidos, así la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaglandina I2 (PGI2) son vasodilatadores, en tanto que la prostaglandina F2 (PGF2) y el tromboxano A2 (TxA2) son vasoconstrictores. Las prostaglandinas tienen efectos principalmente en los vasos sanguíneos, en el músculo liso del tracto gastrointestinal y del respiratorio, y en el útero (7). La interpretación de los niveles de eicosanoides en la sepsis y SIRS clínicos, comparados con los estudios experimentales, obviamente se complica por la gran cantidad de variables incontrolables, necesiéndose aun más estudios para establecer la temporalidad de aparición de tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos en relación a la función cardiopulmonar en los pacientes de riesgo o en los estadios tempranos del choque (20). La idea que los metabolitos del ácido araquidónico median e

inducen varias de las secuelas de la endotoxemia se basa en la siguiente evidencia: a) la formación de metabolitos del ácido araquidónico puede ser inducida por la endotoxina, b) los metabolitos del ácido araquidónico pueden inducir cambios patológicos como los que se ven en el choque endotóxico, y c) la inhibición de la síntesis o acción de los metabolitos del ácido araquidónico pueden prevenir las secuelas de la endotoxina. Numerosos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo indometacina, ASA, flurbiprofén e ibuprofén han sido evaluados por el potencial valor terapéutico en la endotoxemia y sepsis en modelos animales. Se ha encontrado de manera general que mejora la sobrevivida y/o tiempo de sobrevivida, disminuyen la disfunción cardiopulmonar e índices de lesión tisular. Hay estudios que no corroboran estos beneficios (22). Para los estudios en humanos habrá que tomar en cuenta los efectos del óxido nítrico, sobre todo renales, de los antiinflamatorios no esteroideos, y medir riesgos y beneficios (23).

En cuanto a las especies reactivas de O₂ (radicales libres) podemos decir que estos son necesarios para la homeostasia de los sistemas vivientes aerobios, y que estos se encuentran en armonía, existiendo un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. Un radical libre puede definirse como cualquier especie capaz de existir independientemente y que contiene uno o más electrones no apareados, siendo un electrón no apareado. aquel que está solo en una órbita (26). También las moléculas que sirven en los sistemas biológicos como aceptores de electrones se refieren como oxidantes o radicales libres (25). Los radicales

son más reactivos que los no radicales, y tienden a reaccionar entre si o con los no radicales. Una característica de las reacciones de radicales con no radicales es que tienden a proceder como reacciones en cadena, en donde un radical engendra a otro. El radical más reactivo conocido es el hidroxilo (.OH). Este reacciona tan rápido como entra en contacto con otra molécula en solución. Las reacciones del .OH con moléculas biológicas, la mayoría de las cuales son no radicales, ponen en relieve las reacciones en cadena, siendo talvés el más caracterizado la reacción en cadena conocida como peroxidación lipídica. Esto ocurre cuando el .OH es generado próximo a las membranas y ataca las cadenas laterales de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, atacando preferencialmente las cadenas laterales de ácidos grasos poliinsaturados tales como el ácido araquidónico, produciendo de esta manera alteración funcional de la membrana (26). Los oxidantes pueden ser liberados, entre otras causas, por las células inflamatorias en su ambiente local. Mucho del daño que se produce con la reperfusión (recuperación de un estado de choque, trombosis, etc.) puede ser debido a los agentes oxidantes, y en realidad el daño oxidante puede sobrepasar el daño inicial por la isquemia. El síndrome que se desarrolla después del trauma o choque puede ser un efecto debido a la lesión de la mucosa del intestino por la isquemia y reperfusión (10).

Los efectos de los oxidantes pueden ser modificados por los antioxidantes, que incluyen sistemas enzimáticos tales como las formas citoplásmicas, mitocondriales y extracelulares de la superóxidodismutasa, catalasa y el glutatió; macromoléculas como

la ceruloplasmina y transferrina; moléculas pequeñas como la metionina, vit C y E (25).

El "stress oxidativo" se refiere a un disturbio entre el balance prooxidante-antioxidante. La ocurrencia de especies reactivas de O₂, conocidas como prooxidantes es un atributo de la vida aerobia normal (27). Los oxidantes y antioxidantes tienen funciones bien definidas y residen en compartimientos celulares específicos (25).

Citocinas

Las citocinas se definen como proteínas reguladoras, solubles, no anticuerpos, secretadas por inmunocitos activados, las cuales median respuestas a la lesión tanto local o paracrina como sistémica o endocrina relacionadas con infección, trauma, inflamación, quemaduras y hemorragia.

La taxonomía actual de las citocinas incluye clases mayores: 1) interleucinas (IL), numeradas del 1 al 11; 2) factores de necrosis tumoral (TNF), alfa (llamado también caquectina) y beta (llamado también linfotóxina); 3) interferones (IFN), alfa, beta y gamma; 4) factores estimuladores de colonias (CSF) para granulocitos (G-CSF), para monocitos (M-CSF) o ambos (GM-CSF); 5) factores quimiotácticos tales como proteínas activadoras de neutrófilos (NAP) 1 y 2 y las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP); 6) un gran número de factores de crecimiento y diferenciación tales como los factores de crecimiento transformadores (PDGF) o el factor de crecimiento del fibroblasto (FGF). Hasta la actualidad, solamente para las IL, especialmente IL-1 e IL-6 y el TNF alfa se les han atribuido papeles

etiológicos primarios en el choque séptico y en la lesión tisular (9).

Las toxinas y mediadores del choque séptico pueden dividirse en sustancias exógenas (producidas por los microorganismos) y endógenas (producidas por el huésped). De las exógenas, las endotoxinas de las bacterias gram negativas se han estudiado más extensamente.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) encontrados en la membrana exterior de las bacterias gram negativas. Funcionalmente la molécula puede dividirse en 3 partes: 1) la cadena lateral altamente variable, O-polisacárido, y que le da especificidad serotípica a la bacteria; 2) la región R-core, es menos variable entre las bacterias gram negativas. Se ha hipotetizado que los anticuerpos para esta región podrían tener protección cruzada en infecciones ampliamente variadas causadas por bacterias gram negativas; 3) el componente lípido-A se ha identificado de ser responsable de la mayor parte de la toxicidad de la endotoxina. El lípido-A estimula liberación del TNF y puede activar directamente la vía clásica del complemento (12).

Se sabe que muchos de los mediadores ejercen efectos que pueden ser protectores del huésped en un momento, pero dañinos en otro. Aunque las interacciones entre los mediadores a menudo son sinérgicas, muchas veces pueden ser antagónicas. Este nexo puede ser visto como una cascada que es iniciada por un foco infeccioso o lesión, y termina con daño endotelial severo, alteraciones hemodinámicas profundas, y a menudo la muerte (13). Existen muchos estudios experimentales en animales utilizando citocinas, especialmente TNF e IL-1, y resumiendo se puede

concluir que cuando se administra TNF e IL-1, solas o en combinación, o concomitantemente con endotoxina, se puede evocar un patrón de respuesta que incluye la mayoría de las secuelas características del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), choque séptico y falla de sistemas (9).

Ya desde hace algunos años se infiere que el LPS bacteriano acciona su efecto letal a través de un mecanismo indirecto, comprometiendo mediadores de origen hematopoyético. Esto es crucial por dos razones: a) enfatiza el hecho de que todas las señales de transducción del LPS es canalizado a través de un solo gen (el gen *Lps*); b) revela que el LPS, por sí mismo, es inofensivo, y que se requiere mediadores endógenos para ejercer su efecto.

Algunas consideraciones sobre el TNF alfa:

a) En animales y humanos, el TNF es producido por fagocitos mononucleares durante un lapso de tiempo que precede al inicio de los efectos tóxicos del LPS.

b) Los agentes que sensibilizan los efectos letales del LPS a menudo están aumentando la síntesis del TNF o aumentando los efectos tóxicos del TNF.

c) El TNF es una molécula tóxica, y sus efectos remedan la lesión tisular y las alteraciones metabólicas del cuadro del choque endotóxico.

d) Los anticuerpos antiTNF e inhibidores del TNF han demostrado proteger contra los efectos letales del LPS.

e) En humanos, el choque séptico se asocia con concentraciones altas de TNF circulante, y estas concentraciones se relacionan en

forma inversa con la sobrevida.

El TNF alfa es producido por los macrófagos, pero, al igual que otras citocinas, puede ser sintetizado por tejidos extrahematopoyéticos, por ejemplo el endotelio vascular. El TNF tiene dos tipos de receptores, y ambos tipos de receptores se encuentran en la mayoría de células y tejidos, probablemente transmitiendo diferentes señales.

Actualmente en varios laboratorios se está intentando clonar el gen Lps. La potencial recompensa de alcanzar este objetivo es grande. Se podría considerar que un antagonista simple del gen Lps podría temporalmente hacer refractario al Lps y por ende las consecuencias del LPS (28).

En relación a la IL-1 podemos decir que los monocitos sanguíneos y los macrófagos tisulares son las fuentes primarias de esta hormona polipeptídica. Muchas de las manifestaciones sistémicas de la sepsis tales como fiebre, hipoferrremia, niveles aumentados de corticosteroides, y la síntesis de reactivantes de fase aguda, son mediados por la IL-1. Su liberación es estimulada por la endotoxina bacteriana, toxinas del Sx de choque endotóxico y concentraciones clínicamente relevantes de CO₂.

Experimentalmente se ha demostrado que la IL-1 beta y el TNF alfa producen choque profundo con edema pulmonar y hemorragia, leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos parecen requerir de los productos de la ciclooxigenasa y si estas citocinas se dan en combinación, su daño es mucho más profundo.

Los cambios inducidos por la IL-1 en la sepsis parecen tener como célula blanco al endotelio vascular. También se ha demostrado que

tiene efecto en la proliferación del fibroblasto y la estimulación de sus productos secretorios, un cuadro clave en la curación de las heridas, así como un proceso generalizado asociado con fibrosis (15). La IL-1 y la trombina pueden causar liberación de IL-1 por el endotelio (feed-back positivo) (22).

Otra sustancia que últimamente se le ha dado importancia en la patogénesis de la inflamación es el factor activador de plaquetas (PAF). Este es un potente fosfolípido autacoide producido por un gran número de células, incluyendo las endoteliales, PMN, plaquetas, monocitos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y linfocitos. El PAF produce liberación de mediadores de la inflamación, y se cree que la endotoxina causa sus efectos deletéreos a través de la liberación de PAF (35).

Bone (13) ha propuesto el siguiente modelo para la patogénesis de la sepsis. El evento iniciador en esta "cascada de la sepsis" es la liberación de endotoxina o una sustancia comparable dentro de la circulación. En la circulación, la endotoxina (u otra sustancia) incita la liberación del TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, PAF por los fagocitos mononucleares y otras células, incluyendo las células endoteliales por sí mismas. Se activan las cascadas de la coagulación y el sistema del complemento.

Después de la liberación del TNF alfa, IL-1 y PAF, el ácido araquidónico se metaboliza a leucotrienos, TxA2 y prostaglandinas, especialmente E2 e I2. Las IL-1 e IL-6 activan las células T para producir IFN gamma, IL-2, IL-4 y GM-CSF. Casi todos estos agentes tienen efectos directos sobre el endotelio vascular. La endotoxina, TNF alfa, PAF, leucotrienos y TxA2 cada

uno aumenta la permeabilidad endotelial.

A su vez, el endotelio libera dos sustancias adicionales, el factor relajante derivado del endotelio (EDRF), que actualmente se sabe es el óxido nítrico (34), y la endotelina-1. Estos dos parecen tener acciones antagónicas. El EDRF relaja el músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria, mientras que la endotelina-1 es un vasoconstrictor potente. La activación de la cascada del complemento, particularmente los fragmentos C3a y C5a, producen anomalías vasculares y activación de neutrófilos. Los neutrófilos también pueden activarse directamente por la mayoría de mediadores citados anteriormente. Como resultado, puede ocurrir daño inducido por los neutrófilos durante la degranulación (a través de la liberación de radicales libres de O_2 y enzimas lisosomales) y durante la adherencia al endotelio.

Las plaquetas también pueden estar comprometidas en la cascada de la sepsis, aunque su evidencia no es muy clara. Pueden dañar al endotelio mediante dos formas: al inducir vasoconstricción y por la estimulación de los neutrófilos.

Otros agentes que pueden ser parte de la cascada de la sepsis incluyen moléculas de adhesión, cininas, trombina, sustancia depresora del miocardio, beta endorfina; y la proteína del choque caliente. Las moléculas de adhesión y la trombina pueden ayudar a promover el daño endotelial. La IL-4, IL-9 y la proteína del choque caliente pueden protegerlo. No se ha establecido a cabalidad su papel. A menudo es difícil adscribir un efecto dado a un mediador específico. Además, recientemente se ha encontrado

que muchos de estos mediadores tienen efectos diferentes en combinación que los que tienen en forma individual.

En relación a un mediador central del SRIS, sería bueno establecerlo, ya que ayudaría mucho a aclarar la patogénesis y la terapéutica. Se ha propuesto al TNF alfa como tal. Sin embargo, se ha encontrado que está elevado en otras patologías no precisamente sépticas, por ejemplo artritis reumatoidea, LES, lepra, leishmaniasis, cáncer, hepatitis alcohólica y otras. Además, no todos los pacientes con sepsis tienen niveles elevados o detectables de TNF alfa. Así, algunos consideran que el TNF alfa puede ser considerado como un mediador no específico de la inflamación con papeles no inflamatorios adicionales.

Al parecer no existe un mediador central que explique los orígenes de la sepsis, por lo tanto, hay que considerar la interacción entre dos o más mediadores que expliquen las secuencias. Los mediadores pueden interactuar en varias formas.

Muchos de los mediadores de la sepsis pueden ser producidos por una amplia variedad de células en diferentes partes del organismo. Tanto el TNF alfa como la IL-1 pueden ser liberados por los macrófagos, linfocitos, células asesinas naturales, astrócitos y células microgliales, células de Kuffer y células endoteliales. El PAF puede ser producido por los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales y por las plaquetas.

Se ha encontrado que las acciones de un mediador dado puede diferir de un sitio a otro. Tres factores son responsables de esta variabilidad: 1) el estado de activación de la célula

blanco, 2) la presencia cercana de otros mediadores (por ej. la administración de TNF alfa no puede remedar los efectos del choque endotóxico a menos que esté presente el PAF); 3) la habilidad de la célula blanco de liberar otros mediadores, por ej. el TNF alfa e IL-1, cada uno produce la proliferación de fibroblastos, pero la combinación de los dos produce la liberación de PGE2, la cual a su vez bloquea la proliferación de fibroblastos.

Otras 3 variables que deben ser consideradas en cualquier discusión del papel de estos mediadores en la sepsis son: el status clínico del paciente antes del inicio de la sepsis, el tiempo que el paciente ha estado enfermo, y las variaciones innatas en la capacidad del paciente en secretar estos mediadores. Sepsis severa o choque séptico, la mayoría de ocasiones, se desarrolla en personas con una enfermedad preexistente severa, o en personas que han sufrido una enfermedad aguda catastrófica o trauma. Asimismo, la duración de la enfermedad puede alterar el comportamiento de los mediadores. La síntesis de las citocinas puede estar disminuida después de una infección continuada. También puede ocurrir infrarregulación de los receptores o eventualmente pueden generarse inhibidores.

En el mejor escenario clínico, como dice Bone, la liberación de endotoxinas o mediadores a la circulación no causará sepsis. La cascada de la sepsis se puede autoregular en varios sitios. Desafortunadamente en algunos pacientes, la autorregulación no ocurre. Puede haberse liberado mucha endotoxina o mediadores, no pueden estar presentes los mediadores apropiados para la autoregulación, o se han liberado muchos otros mediadores antes

que la autoregulación empiece. En este punto, el paciente empezará a demostrar evidencia clínica de una respuesta sistémica a la infección.

Los mediadores de la inflamación continuarán circulando hasta que se inactiven o hasta que alcancen los capilares. En los capilares pueden empezar a causar daño endotelial. Si se presenta daño suficiente, el paciente demostrará signos de falla del órgano.

El endotelio tiene un elaborado sistema de defensa. Al igual que los macrófagos, las células endoteliales son capaces de secretar TNF alfa, IL-1, IL-6 y PAF, así como metabolitos del ácido araquidónico, EDRF, endotelina-1. Dado la vida media corta de estos mediadores, la liberación de estas sustancias por la célula endotelial bien puede ser más importante que la liberación por los macrófagos en la patogénesis de la sepsis. Otra vez, los efectos iniciales de los mediadores pueden ser beneficiosos: el daño endotelial se repara y el paciente se recupera. Si el endotelio no puede repararse y se liberan mediadores adicionales en la circulación, se desarrollarán más sitios de daño. Finalmente la presión arterial cae, y sobreviene el choque. De considerar que cada sitio de inflamación puede liberar aun más mediadores a la circulación, aumentando la probabilidad de daño adicional. En cada uno de estos sitios, una diferente mezcla de mediadores pueden ser responsables de la destrucción endotelial. La extensión del daño puede diferir en cada sitio. En algunos lugares la inflamación puede ser inhibida y restaurarse la homeostasis. En otros lugares, la destrucción endotelial puede

continuar hasta que sucede la falla del órgano. Si no se da tratamiento a tiempo, la cascada del SRIS puede eventualmente auto-perpetuarse, independientemente del mediador o mediadoras. Sigue la falla multiorgánica conforme más y más sitios de daño endotelial escapan al control. El sistema reticuloendotelial eventualmente se hiperestimula. Los macrófagos pierden su habilidad de secretar TNF alfa, y posiblemente IL-1. El resultado es un estado de anarquía metabólica en el cual el organismo no puede controlar lo que él mismo ha creado. A menos que se de un tratamiento efectivo, el paciente a menudo muere (13).

Como ya se ha comentado, la IL-1 y/o TNF estimula la elaboración de otras citocinas, produciendo un efecto de cascada con las múltiples funciones de amplificación y modulación. De especial importancia puede ser la producción local de IL-8 por las células de varios órganos, la cual tiene la función de reclutar y activar los PMN, los mismos que luego pueden causar daño tisular y disfunción del órgano. Se ha documentado, in vitro, una producción significativa de IL-8 en respuesta a concentraciones extraordinariamente pequeñas de IL-1. Este hallazgo sugiere un papel amplificador de la IL-8 por la IL-1 en los sitios de inflamación (17). También se ha propuesto que la IL-6 está comprometida en la fisiopatología del choque séptico, aunque no se ha establecido totalmente su papel (11).

Durante la reacción inflamatoria sistémica se producen cambios metabólicos importantes caracterizados por aumento del catabolismo proteico, aumento de la gluconeogénesis, y un aumento importante del catabolismo muscular con liberación de aminoácidos en el plasma. Particularmente remarcables son las modificaciones

de las concentraciones proteicas en el plasma, y hay grandes variaciones en las concentraciones individuales de las proteínas de fase aguda (APP), reflejando grandemente esta neosíntesis hepática. La definición de APP es algo imprecisa. Generalmente las APP son proteínas cuyos niveles plasmáticos aumentan por lo menos 50% de su valor inicial durante la inflamación. Esto puede ser muy variable. Por lo tanto la clasificación de las APP a menudo es de acuerdo a la amplitud de su incremento. De acuerdo a esto, se ha dividido en 3 grupos: 1) aquellas con un aumento de su concentración del 50%, tales como ceruloplasmina y C3; 2) aquellas con un aumento 2-4 veces: alfa 1 glicoproteína ácida (u orosomucide), alfa 1 PI, alfa 1 antiqumotripsina, fibrinógeno y haptoglobina; 3) el grupo con un aumento muy alto (varios cientos de veces): PCR y amiloide A proteinarina (SAA). Puede agregarse un grupo que incluye proteínas con aumento muy ligero y disminución ligera: compuestos del complemento (C2, C4, C5, C9), inhibidor de la C1 esterasa (C1 inh), alfa 2 antiplasmina, alfa 2 macroglobulina y antitrombina III (AT III).

Entre las propiedades bioquímicas de las APP, vemos que comprenden inhibidores de las proteasas, componentes de las cascadas de la coagulación (fibrinógeno) y complemento (C3), proteínas de transporte (haptoglobina, ceruloplasmina) y proteínas cuyo papel aun permanece sin entenderse completamente (SAA, orosomucoida).

Las APP parecen, por sus propiedades multifuncionales, ser reguladoras de las reacciones inflamatorias y de las acciones de las proteasas. Algunos autores han sugerido que un imbalance

entre las proteasas y antiproteasas podría estar comprometido en la fisiopatología del choque y del síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS). Es interesante notar que la mayoría de antiproteasas pertenece al grupo de las APP. Además del choque séptico, algunas situaciones clínicas asociadas con imbalance proteasa-antiproteasa son, entre otras, multitrauma y talvés la más notable, la pancreatitis necrohemorrágica.

Concluyendo, las APP y las concentraciones de las proteasas plasmáticas aumentan durante la inflamación aguda. El papel de las APP permanece aun materia de disputa. Ellas son marcadores y podrían ser reguladores de la reacción inflamatoria.

Las antiproteasas en particular, parecen jugar un papel muy importante en la autoregulación después de la lesión. Ellas contrabalancean las proteasas y forman complejos proteasa-antiproteasa, las cuales son eliminadas por la fagocitosis (23).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba hematológica simple, no específica para una enfermedad en particular, pero es utilizada como una indicación general de inflamación. Se conoce como VSG la velocidad con que los eritrocitos se sedimentan. En la mayoría de personas sanas la sedimentación se hace lentamente, no siendo así en muchas enfermedades. En algunos casos, la tasa de sedimentación es proporcional a la severidad de la enfermedad. Se mide en mm por h, y sus valores normales son: para hombres 1-10 mm por hora; mujeres 1-15 mm por h, y para niños es de 0-20 mm por h.

La VSG se afecta por los siguientes factores:

a) Propiedades de los eritrocitos. Normalmente los eritrocitos

suspendidos en el plasma forman pocos o ningún agregado, así, la masa de eritrocitos que descienden es pesqueña, y la VSG tiende a ser baja. En la sangre anormal los GR a veces se agregan y forman lo que se ha llamado "rouleaux". Esto causa un aumento en la masa y una VSG aumentada.

b) Propiedades del plasma. Cuando la carga negativa de la membrana del eritrocito disminuye, hay aumento en la formación de rouleaux, y esto hace que se produzca un mayor asentamiento de los eritrocitos y consiguientemente aumenta la VSG. Esto sucede en las siguientes situaciones: proteínas plasmáticas aumentadas; aumento de la proporción globulina-albúmina; fibrinógeno alto; concentración alta de macromoléculas asimétricas en el plasma; aumento de la concentración de globulinas, particularmente alfa globulina; aumento del colesterol sérico; anemia; y, embarazo.

c) Factores mecánicos o técnicos

(3,4,5,6)

A la VSG se le han dado 3 usos principales: 1) como ayuda para detectar procesos inflamatorios; 2) como monitoreo del curso o actividad de la enfermedad; 3) como detección de condiciones inflamatorias o neoplásicas ocultas. Sobre todo se la ha utilizado para seguir la evolución y respuesta al tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas.

Tomando en cuenta lo anterior, que la VSG es una prueba útil, sobre todo que refleja un estado inflamatorio, y que en las UTI de los diferentes hospitales se manejan a menudo estados patológicos con respuesta inflamatoria sistémica aguda, decidimos

solicitarla diariamente a todos los pacientes que ingresaban a la UTI del Hospital Español de México DF en un periodo de 3 meses consecutivos. El objetivo es observar si el comportamiento de la VSG tiene alguna relación con la evolución de los pacientes, además de estudiar el patrón de presentación de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

MATERIALES Y METODOS

En un periodo comprendido entre Junio y Agosto de 1991 se midió diariamente en forma prospectiva a 48 enfermos consecutivos, los siguientes exámenes de laboratorio: velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitos, neutrófilos segmentados (NS), bandas, plaquetas, glucosa. De todos estos reportes se tomaron para cálculos estadísticos los valores de ingreso, máximos, mínimos, promedios, y de egreso en cada uno de los pacientes. En cada enfermo se realizó un balance hídrico global; también se estableció si había o no recibido inotrópicos o vasoactivos, o si en algún momento de su estancia en la UTI, había recibido apoyo ventilatorio mecánico. Se realizaron puntuaciones de APACHE II diariamente, y de estas se tomó el valor más alto para cálculos estadísticos. También se recogieron las siguientes variables: edad; sexo; presencia o ausencia de infección, documentada en base a cultivos; sitio de infección en caso de tenerla; evolución y mortalidad en la UTI; evolución y mortalidad intrahospitalaria.

A todos los pacientes se definió si tenían o no Sx de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de acuerdo a si cumplían más de uno

de los siguientes signos clínicos (1): a) temperatura corporal mayor de 38 o menor de 36 grados centígrados; b) frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto; c) taquipnea, manifestada por una frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, o hiperventilación, indicada por P_aCO_2 menor de 32 torr (menor de 4.3 kPa); d) cifra de leucocitos mayor de 12.000 por mm^3 , o menor de 4000 por mm^3 , o por la presencia de neutrófilos inmaduros (bandas) mayor del 10%. Para que un enfermo cumpliera uno de los criterios debía permanecer más de la mitad de su estancia con la variable correspondiente alterada, con excepción de la temperatura en la cual el criterio del investigador en relación a su persistencia determinó su positividad como criterio de SRIS. De los 48 pacientes, 15 tuvieron una sola determinación de VSG, y no se los tomó en cuenta para los cálculos estadísticos relacionados con esta variable.

La información fue almacenada en una base de datos (D BASE III plus) y analizada a través del paquete estadístico Kwikstat. Se usó la t de Student y correlación de Pearson para las variables paramétricas, y la prueba de χ^2 y correlación de Spearman para las variables no paramétricas. Se tomó como significativa una $p < 0.05$ bimarginal.

RESULTADOS

Cuarenta y ocho pacientes, 19 (40%) mujeres, 29 (60%) hombres; edad promedio 62 \pm 14. Cuarenta y dos (87.5%) tuvieron SRIS, y 6 (12.5) no; en 18 (37.5%) se estableció la presencia de infección

(8 en el sistema respiratorio, 7 en el abdomen, 2 en meninges, y 1 en túnel del catéter), y en 30 (62.5%) no se documentó un foco infeccioso. Recibieron vasoactivos 23 (48%); 20 (41.6%) recibieron inotrópicos; 34 (70.8%) tuvieron asistencia ventilatoria mecánica en algún momento. Respecto a la evolución en la UTI, 7 (14%) murieron, y 8 más fallecieron en el hospital (3 egresados como irrecuperables), 10 que da un total de 15 (31%) de mortalidad hospitalaria. De estos 15: todos (100%) tuvieron SRIS, 11 (73.3%) estuvieron infectados, 4 (26.6%) no infectados.

Estadística descriptiva de las variables cuantificadas en diferentes momentos de la evolución

<u>VARIABLE</u>	<u>N</u>	<u>PROMEDIO</u>	<u>SD</u>	<u>MINIMO</u>	<u>MAXIMO</u>	<u>SEM</u>
VSGING	33	29.7	14	1	53	2.45
VSGEGR	33	44.4	14.15	5	64	2.46
VSGMAX	33	47.8	14.2	5	64	2.48
VSGMIN	33	25.8	12.8	1	50	2.24
VSGFROM	33	39.6	12.7	11	75	2.22
EDAD	48	62	14	26	83	2.02
LEUCING	48	13393	6298	3300	30500	909
NSING	48	77.6	12.5	24	94	1.81
BING	48	9.2	9.3	0	42	1.35
PLTING	48	214576	150536	665	900000	21728
GLICING	48	208	101	13	489	14.65
LEUCEGR	48	14083	6028	4200	38400	870
NSEGR	48	81.4	10.84	30	97	1.56
BEGR	48	9.29	9.23	0	41	1.33
PLTEGR	48	212500	136064	13000	703000	19639
GLICEGR	48	143	59	50	359	8.58
LEUCMAX	48	18304	6902	7700	38400	996
NSMAX	48	88.4	10.26	30	97	1.48
BMAX	48	18.6	12.78	0	97	1.48
PLTMAX	48	255708	174415	11000	900000	25174
GLICMAX	48	249	102	113	578	14.78
LEUCMIN	48	10412	4302	3300	27400	620

NSMIN	48	71.3	12.4	24	91	1.8
BMIN	48	2.73	3.87	0	16	0.56
PLTMIN	48	152993	126573	665	700000	18269
GLICHIN	48	115	45	45	359	6.6
LEUCFROM	48	13999	4709	5700	32100	679
NSFROM	48	81.7	9.93	26	92	1.43
BFROM	48	9.58	6.11	0	25	0.88
PLTFROM	48	195430	120140	193	681000	17340
GLICFROM	48	169	53	98	383	7.67
BALANCLIQ	48	2663	5138	-7145	30200	741

#VSG: velocidad de sedimentación globular

VSGING: VSG de ingreso

VSGEGR: VSG de egreso

VSGMAX: VSG máxima

VSGMIN: VSG mínima

VSGFROM: VSG promedio

LEUCING: leucocitos de ingreso

NSING: neutrófilos segmentados de ingreso

BING: bandas de ingreso

PLTING: plaquetas de ingreso

GLICING: glucosa de ingreso

LEUMAX: determinación máxima de leucocitos

NSMIN: determinación mínima de neutrófilos segmentados

VSGFROM: VSG promedio

GLICMIN: determinación mínima de glucosa

BALANCLIQ: balance global de líquidos

NUMSRIS: número de criterios de SRIS

Al comparar los promedios \pm error estandar (EE) de distintas variables entre vivos y muertos, en la UTI, se obtuvo significancia estadística en las siguientes:

<u>VARIABLE</u>	<u>MUERTOS</u> <u>(n=7)</u>	<u>VIVOS</u> <u>(n=41)</u>	<u>p</u>
LEUCMIN	7385+-878	10929+-682	0.043
NSING	63.5+-7.5	77.1+-1.59	0.037
NSMIN	61.1+-7	73+-1.62	0.017
NSPROM	74.5+-8.1	82.9+-0.92	0.037
PLTMIN	64523+-17975	168097+-203025	0.044
APACHE II	23.5+-1.55	14.3+-0.89	0.000
BALANCLIQ	6346+-4080	2034+-514	0.039
NUMGRIS	3.57+-0.29	2.75+-0.15	0.046

Al comparar los promedios +- error estandard (EE)de distintas variables entre vivos y muertos, en el Hospital, se obtuvo significancia estadística en las siguientes:

<u>VARIABLE</u>	<u>MUERTOS</u> <u>(n=15)</u>	<u>VIVOS</u> <u>(n=33)</u>	<u>P</u>
<u>EDAD</u>	<u>68.2+-2.04</u>	<u>59.1+-2.64</u>	<u>0.036</u>
<u>NSING</u>	<u>70.8+-4.59</u>	<u>80.6+-1.34</u>	<u>0.010</u>
<u>NSMIN</u>	<u>63.2+-4.13</u>	<u>75+-1.46</u>	<u>0.002</u>
<u>AFACHE II</u>	<u>21.6+-1.21</u>	<u>13+-0.88</u>	<u>0.000</u>
<u>BALANCLIGU</u>	<u>5364+-2004</u>	<u>1435+-476</u>	<u>0.012</u>
<u>NUMSRI5</u>	<u>3.4+-0.18</u>	<u>2.6+-0.17</u>	<u>0.013</u>

Al comparar los promedios +- error estandard de distintas variables entre enfermos que tuvieron o no infecci3n, se obtuvo significancia estadística en las siguientes:

<u>VARIABLE</u>	<u>NO INFECCION</u> (n=30)	<u>INFECCION</u> (n=18)	<u>P</u>
<u>LEUMAX</u>	<u>16720+-971</u>	<u>20721+-1776</u>	<u>0.048</u>
<u>NSMIN</u>	<u>75.5+-1.46</u>	<u>64.8+-3.76</u>	<u>0.003</u>
<u>VSGFROM</u>	<u>35.1+-1.6</u>	<u>43.8+-3.31</u>	<u>0.048</u>
<u>APACHE II</u>	<u>12.6+-0.98</u>	<u>20.3+-1.1</u>	<u>0.000</u>
<u>BALANCLIQU</u>	<u>936+-381</u>	<u>5431+-1643</u>	<u>0.002</u>
<u>NUMSRIS</u>	<u>2.4+-0.17</u>	<u>3.57+-0.14</u>	<u>0.000</u>

Las variables que demostraron tener una relación estadísticamente significativa con el número de criterios de SRIS, fueron:

<u>VARIABLE</u>	<u>1 SRIS</u> <u>(n=6)</u>	<u>2 SRIS</u> <u>(n=9)</u>	<u>3 SRIS</u> <u>(n=18)</u>	<u>4 SRIS</u> <u>(n=15)</u>	<u>p</u>
<u>BMAX</u>	<u>10.8+-3.2</u>	<u>12.5+-3.1</u>	<u>18.6+-3.52</u>	<u>25.4+-2.97</u>	<u>0.031</u>
<u>NSMIN</u>	<u>75.5+-5</u>	<u>76.3+-2.6</u>	<u>73.7+-2.61</u>	<u>63.8+-3.48</u>	<u>0.035</u>
<u>APACHE II</u>	<u>10.3+-3.1</u>	<u>14.3+-2</u>	<u>14.6+-1.2</u>	<u>19.8+-1.3</u>	<u>0.006</u>
<u>BALANCLIQ</u>	<u>-957+-1322</u>	<u>450+-497</u>	<u>2315+-568</u>	<u>5856+-1496</u>	<u>0.010</u>

MORTALIDAD (n=15)

SRIS	15 (100%)
NO SRIS	0
INFECTADOS	11 (73.3%)
NO INFECTADOS	4 (26.6%)

MORTALIDAD DE ACUERDO AL NUMERO DE CRITERIOS DE SRIS

1 CRITERIO	0
2 CRITERIOS	2 (4.1%)
3 CRITERIOS	5 (10.4%)
4 CRITERIOS	8 (16.6%)

INFECCION (n=18)

MUERTOS	11 (61.1%)
VIVOS	7 (38.8%)

SIN INFECCION (n=30)

MUERTOS	4 (13.3%)
VIVOS	26 (86.6%)

ENFERMOS (n=48)

SRIS	42 (87.5%)
MORTALIDAD	15 (31.2%)
INFECTADOS	18 (37.5%)

La relación entre la presencia o no de SRIS y el uso o no de vasoactivos, determinada a través de la prueba de χ^2 demostró:

$$\chi^2 = 6.88$$

$$p = 0.078$$

La relación entre la presencia o no de SRIS y el uso o no de ventilación mecánica, determinada a través de la prueba χ^2 demostró:

$$\chi^2 = 7.18$$

$$p = 0.063$$

CONCLUSIONES

1. El grupo estudiado pertenece a una población de enfermos de edad avanzada puesto que más de la mitad de ellos tiene más de 60 años.
2. En este grupo la mortalidad aumenta al doble luego del egreso, 7 (14.5%) en la UTI, 15 (31%) en el hospital. Si agregamos los 3 pacientes egresados como irrecuperables a los muertos en la UTI, tenemos que hacen 10 pacientes que da una mortalidad del 20.8 %.
3. La mortalidad global fue de 15 pacientes (31%): todos tuvieron SRIS, 11 (73.3%) con infección documentada, y 4 (26.6%) no infectados.
4. Cuarenta y dos (87.5%) de los pacientes cumplieron con los criterios para tener SRIS. En 18 (37.3%) pacientes se documentó infección, y en 30 (62.5%) no se identificó una infección.
5. Los factores asociados a mayor mortalidad en la UTI fueron: puntaje de APACHE II más alto; mayor número de criterios para SRIS; balance hídrico global más alto; menor cuenta leucocitaria mínima; la determinación de ingreso, mínima y promedio de neutrófilos segmentados fue más baja en los que murieron; determinación mínima de plaquetas más baja.
6. Los factores asociados a mayor mortalidad hospitalaria fueron: mayor edad; menor cifra de neutrófilos segmentados en la determinación mínima; APACHE II más alto; balance de líquidos global más alto; mayor número de criterios para SRIS.
7. Los factores asociados a presencia de infección fueron: mayor

cuenta leucocitaria máxima; menor porcentaje de la determinación mínima de NS; cuantificación de APACHE II más alto; balance hídrico global mayor; mayor número de criterios para SRIS.

8. No hubo diferencia significativa en relación a la presencia o ausencia de SRIS entre los pacientes con y sin ventilación mecánica.

9. No hubo diferencia significativa en relación a la presencia o ausencia de SRIS entre los pacientes que recibieron vasoactivos de aquellos que no recibieron.

10. De acuerdo al número de criterios para SRIS se encontró las siguientes tendencias: mientras mayor el número de criterios, mayor el porcentaje de la máxima determinación de bandas; mientras mayor el número de criterios, mayor es la puntuación APACHE II; también si el número de criterios es más alto, mayor el balance hídrico global; el porcentaje de la determinación mínima de NS fue inferior en el grupo con 4 criterios.

11. La VSG de ingreso es diferente a la de egreso, siendo mayor la de egreso.

12. La VSG promedio fue mayor en el grupo de pacientes con infección detectada.

13. Entre los pacientes que vivieron o murieron, la VSG no fue diferente tanto en sus determinaciones de ingreso, egreso, máxima, mínima o promedio

DISCUSION

No todos los organismos son iguales, y no todos tienen la misma oportunidad para defenderse ante una agresión. Como se comentó

anteriormente, no todos los individuos presentan una respuesta inflamatoria sistémica severa ante una lesión, siendo más probable que esto suceda en las personas que tienen deterioro de sus diferentes órganos, o bien en aquellos que están muy debilitados debido a una gran agresión, por ejemplo multitrauma. Al primer grupo, o sea aquellos que no cuentan con todo su potencial fisiológico, debido a desgaste o envejecimiento, podrían pertenecer a la gran mayoría de pacientes que se manejan en la UTI del Hospital Español, promedio de edad 62 años. Se encontró en este estudio que sí existe diferencia en la mortalidad total (evolución hospital), siendo mayor en los enfermos más viejos, la cual podría ser explicada por lo que enunciamos inicialmente. Esto también probablemente explique, el por qué la mortalidad de la UTI prácticamente se duplica de 14.5% a 31.2% al egresar los pacientes de la misma. Pensamos que la diferencia en la mortalidad pudo deberse a: a) mayor riesgo de complicaciones por edad avanzada; b) enfermos que son egresados por irrecuperables.

Recientemente se unificaron criterios (1) para definir lo qué es SRIS (que antes tendía a llamarse síndrome séptico), sepsis, infección, bacteremia, Sx de disfunción orgánica múltiple (MODS). Esto con el fin de que las diferentes investigaciones y estudios puedan ser comparativos. Tomando en cuenta esta definición de SRIS, nosotros encasillamos a nuestros enfermos, y averiguamos que un gran número de ellos (87.5%) cumplían los criterios para definirse como SRIS, y solamente en un 37.5% se documentó una infección por cultivo. Probablemente estos datos estén

subestimando el porcentaje real de infección ya que el estudio no fue diseñado para averiguar esta situación. Por otro lado, la UTI del Hospital Español es una UTI polivalente, en la cual se manejan patologías variadas, y un gran número de ellas no relacionadas con infección. Esta situación nos hace recalcar el hecho que para tener una respuesta inflamatoria no es necesaria una infección, y en sí justifica la nueva terminología adoptada, ya que el término anterior, Sx séptico, hasta cierto punto confundía. Cabe recalcar que entre las causas de SRIS sin infección en los enfermos de las UTI tenemos: trauma, isquemia y reperfusión, fenómeno de deuda de O₂, deuda crónica de O₂ en UTI, circulación extracorpórea prolongada, hipotermia y recuperación de la hipotermia. Lo sí es importante manifestar, y que posteriormente repetiremos, es la diferencia de gravedad entre pacientes infectados y no infectados.

Debemos recordar que la inflamación es un proceso de defensa primario cuando el organismo sufre una lesión, sea cual fuere esta. Habitualmente es un fenómeno localizado, y que la mayoría de las veces es controlado por el organismo sin ningún problema y no llega a tener repercusión sistémica. Cuando una lesión no logra controlarse, diferentes mediadores bioquímicos van a actuar a distancia, produciendo una respuesta sistémica. No se conoce a cabalidad el mecanismo fisiopatológico de estas sustancias conocidas de ser los mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica. Como ya se había comentado anteriormente, lo más estudiado es la acción del LPS de la endotoxina de las bacterias gram negativas. El LPS y la endotoxina por sí mismos no son tóxicos, pero cuando existe descontrol del proceso inflamatorio,

van a actuar sobre macrófagos, PMNs y células del endotelio vascular, las cuales a su vez van a liberar muchos mediadores, habiéndose asociado como patogénicos al TNF alfa e IL-1. Sin embargo no se ha estudiado minuciosamente lo que sucede cuando la lesión es dada por microorganismos gram positivos o cuando no es infecciosa, y que en última instancia van a tener las mismas manifestaciones sistémicas o parecidas. Ahora bien, lo que los criterios para SRIS representan, es la manifestación sistémica de un proceso inflamatorio local que no se ha logrado controlar. Podemos pensar que mientras menos control se tenga sobre el proceso inflamatorio, mayor será su compromiso sistémico, y por tanto se manifestará clínicamente con un mayor número de criterios para SRIS, y esto a su vez represente más gravedad. Justamente esto es lo que observamos en nuestro estudio, ya que los enfermos que murieron tuvieron más criterios de SRIS. La respuesta sistémica intensa, desde el punto de vista teórico implicaría una de dos posibilidades: a) la agresión es más intensa, o b) la respuesta inflamatoria sistémica es excesiva. En ambos casos el daño provocado por los mediadores puede contribuir a la evolución final de la enfermedad. Cabe mencionarse, aunque en este estudio no lo encontramos, que existen enfermos con inmunodepresión que pueden tener una agresión muy importante sin respuesta inflamatoria sistémica, y esto lo vemos principalmente en enfermos viejos y aquellos que tienen tratamiento con inmunosupresores. Habría que diseñarse un estudio para comprobar si con la mejoría clínica disminuye el número de criterios, y a su vez servir esto como una guía para seguir la evolución del

paciente. Otra de las circunstancias que se relacionó con mayor mortalidad tanto en la UTI como hospitalaria en general, fue el balance hidrico. El balance líquido y la respuesta inflamatoria sistémica se interrelacionan entre si, ya que una de las características de la inflamación con repercusión sistémica es justamente la alteración del endotelio vascular, que por un lado aumenta la permeabilidad permitiendo la fuga hacia el intersticio, y por otro lado, cuando está lesionado, libera sustancias vasodilatadoras (34) que aumentan la capacitancia vascular, y ambas circunstancias requieren de mayor aporte de líquido para mantener el volumen circulante efectivo. El balance hidrico nos hace inferir de una manera indirecta al estado del endotelio vascular, ya que mientras más daño o alteración funcional del mismo, habrá más fuga hacia el intersticio, y por tanto se requerirá de mayor aporte externo para compensar el volumen circulante. También encontramos que mientras mayor número de criterios para SRIS mayor el balance hidrico, haciéndonos pensar igualmente, que mientras más daño endotelial (mayor balance líquido) mayor respuesta inflamatoria sistémica reflejada por un mayor número de criterios para SRIS, y a su vez, ambas circunstancias, estrechamente relacionadas, se asocian con mortalidad más alta.

El hallazgo de una menor determinación de neutrófilos segmentados y plaquetas al ingreso de los enfermos que iban a fallecer, puede encontrar una explicación en las dos siguientes situaciones hipotéticas: 1) que la enfermedad de base hubiera inducido un consumo exagerado de estos elementos, o 2) que la condición del sistema hematopoyético e inmunológico estuvieran deprimidos.

En relación a los factores que se asocian a infección, apreciamos que 4 de los mismos (determinación mínima de NS, APACHE mayor, balance hidrico más alto, y mayor número de criterios para SRIS) también son los que se asocian a mortalidad más elevada. Y asimismo, de los 15 enfermos que murieron, 11 estuvieron infectados. Esto nos lleva a pensar que la causa de SRIS que conlleva un peor pronóstico es la asociada a infección. Las mismas consideraciones que hicimos previamente en relación a la alteración hemática, balance de líquidos, y número de criterios para SRIS, son válidas para los pacientes infectados y con SRIS. Desde luego habría que diseñarse un estudio para corroborar esta suposición que se deriva de los datos obtenidos en este estudio.

Al observar los factores que se afectan de acuerdo al número de criterios para SRIS, apreciamos algunos hechos importantes. Al aumentar el número de criterios aumenta la puntuación APACHE, y tiene diferencia estadísticamente significativa cuando se compara el grupo de 4 criterios contra los otros grupos. Cabe recordar que los criterios de SRIS son también parámetros que se contemplan en la puntuación APACHE, por lo que estas dos mediciones, probablemente van a estar relacionadas. Anteriormente observamos en este estudio que la mortalidad también se relacionaba con el número de criterios para SRIS, siendo más alta mientras más criterios tenía. Ahora vemos que estas dos variables se relacionan estrechamente, o sea, mayor número de criterios, mayor puntuación APACHE, y a su vez, mientras mayor sean estas 2, mayor mortalidad. Podemos decir que el número de criterios no

solamente nos refleja una respuesta inflamatoria sistémica, sino que a su vez se podría considerar como un factor pronóstico. Lo propio podríamos decir del balance hídrico, al observar que conforme aumenta el número de criterios, aumenta también el balance, con significancia estadística cuando comparamos el grupo de 4 criterios contra los que tienen 1 y 2 criterios, y que como pudimos apreciar anteriormente, también se relaciona estrechamente con la mortalidad. En este momento podemos recalcar lo que mencionamos más arriba relacionado al daño endotelial, o sea que si tenemos una lesión que no se ha logrado controlar, habrá más daño del endotelio vascular, y mientras más daño endotelial, se producirá más retención hídrica, la misma que aumentará progresivamente conforme mayor repercusión sistémica se tenga, situación que se manifestará con aumento de criterios para SRIS, haciéndonos notar la estrecha relación entre estas situaciones. En caso de no controlarse la agresión, sobrevendrá la muerte, la cual es más probable de producirse en aquellos individuos que tienen respuesta sistémica más intensa.

También se aprecia que el porcentaje de NS en su mínima determinación es más bajo en los enfermos con 4 criterios para SRIS, y a su vez el porcentaje de bandas en su máxima determinación es más alto conforme aumenta el número de criterios para SRIS, y estas dos variables tienen diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan los grupos con 4 criterios contra los grupos de 2 criterios. Esto puede explicarse dado que entre los múltiples mediadores que se liberan en la respuesta inflamatoria sistémica, están los T_H17, y que a su vez, ante el sobrestímulo, aparecen mayor cantidad de formas

jóvenes, esto es, bandos. Probablemente, y esto podemos intuir de acuerdo a nuestros resultados, que mientras mayor respuesta inflamatoria sistémica, reflejada por un mayor número de criterios para SIRS, mayor estimulación a la médula ósea, reflejada por un mayor porcentaje de bandas mientras mayor el número de criterios. O sea que es probable que se esté produciendo una estimulación constante a la médula ósea mientras persista el proceso inflamatorio. Desde luego, también habría que diseñar un estudio para valorar esta posibilidad.

En relación a uno de los objetivos de este estudio, que fue observar si existe alguna relación entre el comportamiento de la VSG y la mortalidad, no se encontró ninguna diferencia entre vivos o muertos. Los únicos datos que se encontraron fue que el promedio de la misma es mayor en los pacientes infectados, y que, en forma global, existe diferencia entre la VSG de ingreso y la de egreso. Podemos concluir diciendo que no se encontró ningún valor pronóstico en la VSG, y que es un marcador inespecífico y probablemente de muy poca utilidad en la práctica clínica del paciente grave.

BIBLIOGRAFIA

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: S64-S74

2. Walter N.: Erythrocyte Sedimentation rate. Basic Medical Laboratory Techniques. Sec Edition. 1990: 202-206
3. Becan K.: Erythrocyte Sedimentation Rate. Essencials for the Small Laboratory Physicians Office. 1988:117-120
4. Sacher R.: Erythrocyte Sedimentation Rate. Widmann's Clinical Interpretation of Laboratory tests. Tenth Ed. 1991: 67-69
5. Tilkian: Erythrocyte Sedimentation Rate. Clinical Implications of Laboratory tests. 4th Ed. 1987:79-80
6. Addison L.: Modified Westergren Erythrocyte rate. The Office Laboratory. 2th Ed. 1990: 210-216
7. Lavalle C., Miranda J.: Inflamación. Reumatología Clínica. Primera Edición. 1999: 17-30
8. McEver R. Role of the Endothelium in the Inflammatory Response. Crit Care State of the Art. 1991; 12: 121-139
9. Filkins J.: Cytokines: Mediators of the Septic Syndrome and Septic Shock. Crit Care State of the Art 1991; 12: 351-371
10. Minshaw L.: Mechanisms of Injury in Sepsis: role of Oxygen radical in Sepsis. Crit Care State of the Art 1999; 10: 69-77
11. Taylor F.: Baboon Model of E. coli Septic Shock. Crit Care State of the Art 1989; 10: 251-283
12. Parrillo J.: Septic Shock in Humans. Ann of Int Med. 1990; 113: 227-242
13. Bone R.: The Pathogenesis of Sepsis. Ann of Int Med 1991; 115: 457-469
14. Dofferhoff A.: Patterns of Cytokines, plasma endotoxina, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. Crit Care Med; 20: 185-192

15. Jacobs R.: Immune Cellular Interactions During Sepsis and Septic Injury. Crit Care Clinics 1989; 5: 9-26
16. Simpson S.: Role of tumor Necrosis Factor in Sepsis and Acute Lung Injury. Crit Care Clin 1989; 5: 27-45
17. Caldwell M.: Importance of Cellular Metabolism in Inflammatory response to Tissue Injury. New Horizons conference: Multiple Organ Failure 1989: 37-60
18. Verzelotti G.: Role of Neutrophils in Endotelial Injury. New Horizons Conference: Multiple Organ Failure 1989: 77-91
19. Ward P.: Cytokines and Oxygen-Radical-Mediated Tissue Injury. New Horizons Conference: Multiple Organ Failure 1989: 93-99
20. Cook J.: Arachidonic Acid Metabolism in Septic Shock. New Horizons Conference: Multiple Organ Failure 1989: 101-124
21. Stanford G.: Middle Messenger Systems and their Alterations in Sepsis and Multiple Organ Failure. New Horizons Conference: Multiple Organ Failure 1989: 125-250
22. Danner R.: Microbial Toxins. New Horizons conference: Multiple organ Failure. 1989: 151-191
23. Lamy M.: Acute-Phase Proteins and Proteases-Antiproteases in the inflammatory Reaction. New Horizons conference: Multiple Organ Failure 1989: 193-216
24. Deitch E.: Potential Role of Gut Failure and Bacterial Translocation as Promoters and Potentiators of the MOFS. New Horizons conference: MOF 1989: 293-325
25. Bast A.: Oxidants and Antioxidants. Am J Med 1991;91: 25-135
26. Halliwell B.: Reactive Oxygen Species in Living Systems. Am J Med 1991; 91 14S-22S

27. Sies H.: Oxidative Stress. Am J Med 1991; 91 315-385
28. Beutler B.: Endotoxin, Tumor necrosis Factor and Related Mediators. New Horizons 1993; 1: 3-12
29. Shapiro L.: Cytokines and Sepsis. New Horizons 1993; 1: 13-22
30. Ganz T.: Macrophage Function. New Horizons 1993; 1: 23-27
31. Malik A.: Endothelial Cell Interactions and Integrins 1993; 1: 37-51
32. Cook J.: Prostaglandins, Thromboxanes, leukotrienes, and Cytochrome P-450 Metabolites of Arachidonic Acid. New Horizons 1993;1: 60-69
33. McCord J.: Oxygen-Derived Free Radicals. New Horizons 1993; 1: 70-76
34. Wallace P.: Role of Endogenous Nitric Oxide in Septic Shock. New Horizons 1993; 1: 77-86
35. Koltsai M.: Platelet-Activating Factor in Septic Shock. New Horizons 1993;1: 87-93
36. Gillan E.: Colony-Stimulating-Factors in the Modulation of Sepsis. New Horizons 1993; 1: 96-107
37. Zanetti G.: Anti-Endotoxin Antibodies and Other Inhibitors of Endotoxin. New Horizons 1993; 1: 110-119
38. Lowey S.: Anticytokine therapies in Sepsis. New Horizons 1993; 1: 120-126