

11224 18 21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL

**IDENTIFICACION TEMPRANA DEL SINDROME DE
RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SIRS)**

*Epidemiología, limitaciones e impacto
sobre la evolución hospitalaria.*

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO**

PRESENTA:

DR. E. ABEL MALDONADO ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
ASESOR DE TESIS: DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ



MEXICO, D.F.

1995

**TESIS CON 1996
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

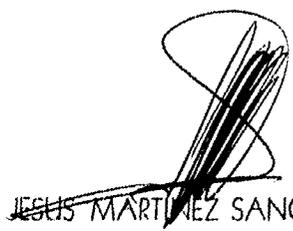
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
JEFE DE DEPTO. DE TERAPIA INTENSIVA
PROF. TITULAR: CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO HOSPITAL A.B.C. DIV. DE
ESTUDIOS SUPERIORES
FAC. MEDICINA U. N. A. M.

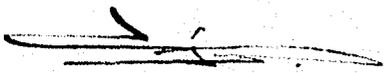


DR. ~~JESÚS~~ MARTÍNEZ SANCHEZ
JEFE DE DEPTO. DE TERAPIA INTENSIVA
PROF. TITULAR: CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO HOSPITAL A.B.C. DIV. DE
ESTUDIOS SUPERIORES
FAC. MEDICINA U. N. A. M.

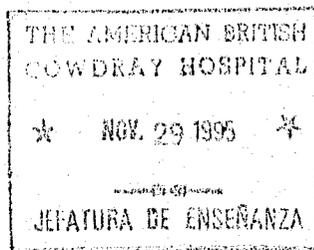
Dr. Jesús Martínez Sánchez

Jefe de Curso

Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro"


Dr. José Javier Elizalde G.

Asesor de Tesis.



AGRADECIMIENTOS

Seria una injusta necesidad el negar que me debo a algunos cuantos que me han dado amor, fuerza, voluntad y sobre todo han entendido mi pensar.....a esos cuantos recuerden !! siempre tendran de mí una reverencia y mi más profundo agradecimiento.

En el caminar cotidiano he conocido muchas mentes y muchos corazones, algunos me mostraron lealtad, bondad, ternura, me alentaron y me criticaron... muchas gracias. Otros sin embargo cuando en mí llovía y no salía el sol derramaron su hipocrecía, su rencor, su envidia... a ustedes mil gracias por cultivar en mí la paciencia, el valor, el coraje y finalmente la humildad y la sabiduría para poder orar por ustedes ante dios.....

Mi camino nunca más sera obscuro..... mi andar sera firme, decidido, con aplomo, no titubiare, reiré cuando haya que reir y por qué no? Lloraré !

Mi universo ahora lo iluminan mis estrellas:

Haydeé, Haydecita y Abel

INDICE

	<i>página</i>
Introducción	5
Antecedentes Históricos	6
Justificación	7
Objetivos	11
Material y Métodos	11
Resultados	13
Discusión y Conclusiones	19
Bibliografía	24

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:

“SIRS”

Epidemiología e Impacto sobre la Evolución Hospitalaria.

INTRODUCCION:

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, agrupa una serie de parámetros clínicos que se generan a nivel celular como respuesta inespecífica ante la presencia de ciertos eventos patológicos como el Trauma, las Quemaduras, las alteraciones Inmunológicas, la Pancreatitis, todo ello mediado a través de la cascada de las Citoquinas. (1,2,3,)

Dicho Síndrome nació asociado a las nuevas definiciones sobre Sepsis dadas a conocer en el Consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP)* y la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM)* en 1992 definiendolo como la presencia de dos o mas de los siguientes criterios:

1.) temperatura mayor de 38 grados o < de 35 grados centígrados, 2.) Frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto .3.) Frecuencia respiratoria > de 20 respiraciones por minuto o $PCO_2 < \text{de } 32 \text{ mm Hg (28 mmHg}^* \text{) leucocitosis } > 12,000 \text{ o } < \text{de } 4000 \text{ por decilitro y/o la presencia de } >10\% \text{ de bandas.}$

En la figura 1 se muestra la relación del Síndrome con la Sepsis y la Infección.

La utilidad del Síndrome en la clínica aún no ha sido bien establecida, sin embargo su importancia es bien reconocida como la piedra angular en la progresión hacia las complicaciones inherentes del Síndrome entre las que destacan la Sepsis, el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto, etc. Hasta el momento su epidemiología no se conoce con precisión y los pocos reportes en la literatura desafortunadamente traducen la experiencia de trabajos retrospectivos, que limitan el conocimiento del valor real, evolución y desarrollo del Síndrome. (4)

* Por sus siglas en el idioma Ingles.

ANTECEDENTES HISTORICOS:

La inflamación ha sido un problema muy estudiado a través del tiempo, se han realizado múltiples estudios tratando de indagar las bases de la enfermedad y su relación con las complicaciones, con la intención de conocer la manera de modificar su curso e influir en la evolución, sin embargo uno de los problemas frecuentemente encontrados es la diversidad de términos usados siendo un ejemplo de ello la Sepsis, el Síndrome Séptico, la "Septicemia", la Bacteremia e incluso el Choque Séptico términos usados invariablemente y que habitualmente no traducen el concepto ni la gravedad de la enfermedad, por lo que diversos estudios sobre Sepsis grave ofrecen resultados confusos y no concluyentes dificultando incluso el correcto análisis de los resultados sobre morbilidad de nuevos métodos farmacológicos de tratamiento de la Sepsis a través de la inmunomoduladores. (2). Por ello nació en 1991 el interés de algunos expertos entre ellos el Dr. Roger C. Bone sobre la necesidad de crear una nueva terminología que definiera con mayor precisión las condiciones clínicas del paciente bajo estas circunstancias y que unificara criterios universalmente aceptados y aplicables tanto en la clínica como en la investigación. Estos proyectos no estuvieron exentos de críticas, algunos autores consideraban que los antiguos conceptos eran claros y no requerían de modificaciones, a pesar de ello finalmente se llevó a cabo un consenso en el cual participaron la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM*) y el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP*) y que dió a conocer las nuevas definiciones sobre Sepsis entre las que destaca la introducción del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que describe el proceso inflamatorio y su relación con otras entidades igualmente definidas y que es independiente de la causa que la genere. (7,8,9,10) *tabla 1*

tabla 1: Definiciones

Sepsis : SIRS asociado a infección

Infección: Fenómeno caracterizado por la presencia de microorganismos aislados en tejidos estériles de un huésped.

Bacteremia: Presencia de bacterias viables en la sangre

Sepsis severa: Sepsis asociada a disfunción orgánica caracterizada por hipoperfusión o hipotensión

Choque séptico: *Sepsis asociada a hipotensión a pesar de la resucitación con líquidos e inotrópicos, con manifestaciones que incluyen: acidosis, hipoperfusión, alteraciones de estado de conciencia, etc*

SDOM: Presencia de funciones orgánicas alteradas en pacientes críticos, en cuyo caso la homeostasis no puede ser mantenida sin intervenciones terapéuticas.

JUSTIFICACION:

Aunque en nuestra experiencia existía la evidencia clínica de que muchos pacientes cursaban con características similares a las atribuidas al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y eran clasificados erróneamente como sépticos sin serlo, la idea de utilizar el nuevo concepto del SIRS nos parecía atractiva ya que no solo permitiría unificar criterios sino que por otra parte nos daría la oportunidad de clasificar a los pacientes bajo estas condiciones haciéndonos sospechar que el seguimiento estrecho de esta población podría permitir la identificación temprana de algunas complicaciones potenciales como Lesión Pulmonar Aguda (LPA), Sepsis, y SDOM, entre otras lo cual incrementa drásticamente la mortalidad.

Basados en lo anterior investigamos a través del MEDLINE ®* el antecedente hasta la fecha del inicio de nuestro protocolo de algún trabajo de investigación prospectivo y publicado acerca de la relación del SIRS y su epidemiología, tanto a nivel nacional como internacional, no encontrando ninguna referencia, lo cual creaba la necesidad de investigar acerca del comportamiento del Síndrome y sus implicaciones en la práctica diaria.

FISIOPATOLOGIA

Este síndrome puede ser considerado como la primera manifestación clínica de múltiples afecciones sistémicas reversibles o irreversibles como el Trauma, las Quemaduras, los Problemas inmunológicos, la Pancreatitis, la Isquemia, etc. que producen una respuesta primaria en cascada mediada a través de la estimulación de células consideradas de defensa como los neutrófilos, monocitos y macrófagos principalmente que liberan citoquinas como las interleukinas 1,6,8, el factor de necrosis tumoral (FNT), interferón, leucotrienos, factor estimulador plaquetario que juegan un papel importante y a su vez estimulan la acción de las moléculas de adhesión favoreciendo la migración neutrofilica que tiene como resultado final el daño endotelial difuso en diferentes órganos, condición propicia para el desarrollo de Sepsis y sus complicaciones incluyendo al Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (11,12,13,14,15,16). **Figura 3**

* Sistema de búsqueda, que mantiene un acervo actualizado por años de los artículos indexados en la literatura médica.

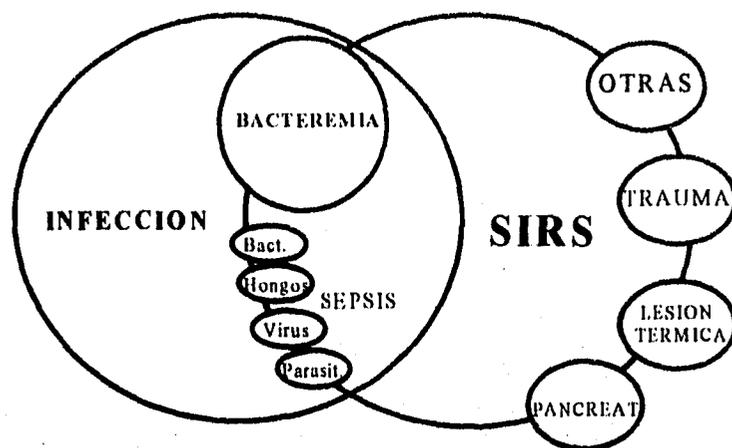


Figura 1: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y su relación con Sepsis e Infección. (reproducida con autorización del Dr. Roger C. Bone y cols.)

Es muy importante considerar que en ausencia de inductores de inflamación, los neutrófilos circulan libremente a través del sistema vascular teniendo íntimo contacto con las células endoteliales pero sin estimular el mecanismo de la adhesión, sin embargo ante un efecto agresor los neutrófilos se adhieren a las células endoteliales mediante un mecanismo complejo donde se relacionan receptores y transmisores. (17) *fig. 2*

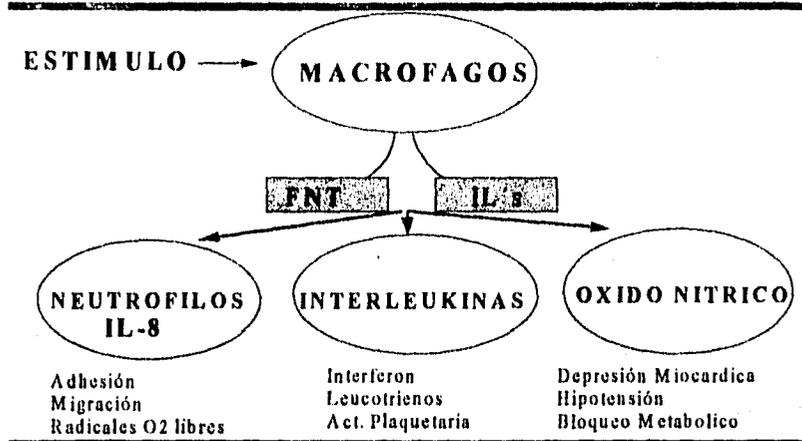


Figura 2: Cascada fisiopatológica de la Respuesta Inflamatoria Sistémica

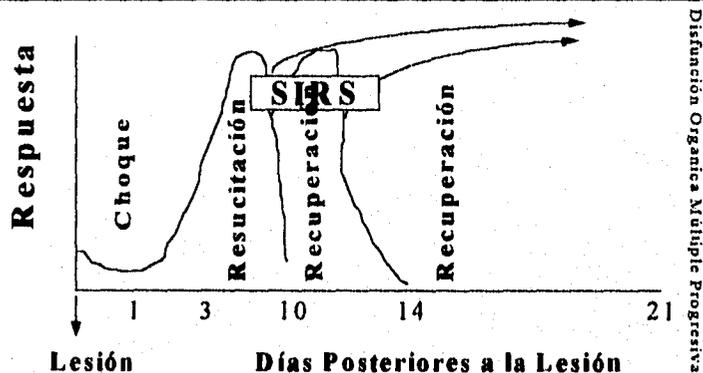


Figura 3: Evolución de la Respuesta Inflamatoria y Disfunción Orgánica: Respuesta normal ante cualquier estímulo, la cual generalmente retorna a la normalidad entre 3 y 5 días, si la respuesta persiste puede evolucionar al SIDOM.
(Reproducida con autorización del Dr. Frank.B. Cerra. y cols.)

Dentro de los mediadores encargados de esta respuesta, destacan las moléculas de adhesión, que son complejos de proteínas depositadas en la membrana, las cuales están formadas por tres grupos moleculares: a) Las B Integrinas de las que existen casi 23, siendo la más importante la $\beta 2$ integrina, b) la super familia de las Inmunoglobulinas que son designadas así por su cadena de aminoácidos, de ellas las más importantes son ICAM-1 e ICAM-2 y c) las selectinas (P-selectina y E-selectina) las cuales no solo se encuentran en los neutrófilos sino también en las células endoteliales contribuyendo a la primera fase de la adhesión, posteriormente son fijadas a este complejo de una manera muy estable a través de la participación con las $\beta 2$ integrinas. figura 4

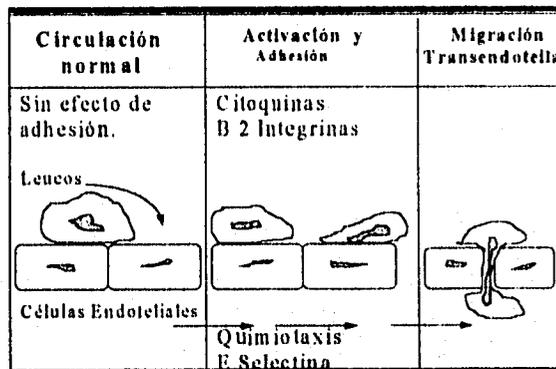


figura 4: Se muestran los mecanismos de activación de los neutrófilos

ACTIVACION DEL COMPLEMENTO:

C3 es el componente inicial que se activa ya sea por la vía clásica o bien por la vía alterna y que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria sistémica. Su activación excesiva se ha asociado con edema, incremento de la permeabilidad, y la génesis de SDOM. El sistema del complemento está formado por 25 proteínas diferentes. La activación del complemento a través de la vía alterna (lesión tisular) o la vía clásica (reacción antígeno anticuerpo), finalmente coinciden en una vía común a nivel de C5, lo que a su vez estimula la agregación

activa de la quimiotaxis y contribuye a la adhesión de los polimorfonucleares y libera IL-6 y l (17)

Independientemente de la agregación mencionada y el daño directo mediado por la liberación de sus enzimas, algunos reportes han observado que durante el proceso de enfermedades críticas y en ausencia de estados de inmunosupresión, es evidente una severa depresión de los linfocitos sobre todo en pacientes con trauma, quemaduras, etc. Este hecho pudiera estar asociado a:

1.- Muerte de la población de los linfocitos, 2.- Secuestro incrementado de este tipo de células por mecanismos aún no bien identificados. Esto deja ciertas dudas sobre la participación de un estado depresivo con factor predisponente hacia la progresión del SIRS hacia estados aún más críticos vg Sepsis. SDOM, etc.

Esta respuesta al inicio es regionalmente específica, es decir solo existe agregación en las áreas donde el endotelio ha sido directamente afectado (daño celular por trauma, quemaduras o pancreatitis) lo cual condiciona estimulación del endotelio que libera Interleukinas 8 que es un potente activador quimiotáctico de los neutrófilos. (18,19)

OBJETIVOS:

Analizar la epidemiología del SIRS en nuestro medio, y determinar su impacto sobre la evolución y estancia hospitalaria. Conocer si la persistencia del síndrome favorece la progresión de este hacia la sepsis y el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), así como la influencia sobre la mortalidad.

MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, realizado en pacientes admitidos a un departamento multidisciplinario de Medicina Crítica (con 8 camas para terapia Intensiva, 4 camas para pacientes coronarios y 4 camas para pacientes respiratorios crónicos) y al departamento de Medicina Interna de un Hospital General privado de 200 camas, afiliado a la UNAM en la ciudad de México.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes admitidos durante un periodo de seis meses, independientemente de su diagnóstico de ingreso excepto aquellos pacientes que tenían el dx. ya bien establecido de Sepsis quienes fueron excluidos. Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, diagnóstico de ingreso,, la presencia o ausencia de 2 o más criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica de acuerdo al consenso descrito para tal fin. Dichos criterios fueron valorados al ingreso, las 24, 48 hrs, y al alta o a la defunción, haciendo especial énfasis en la relación con los siguientes Factores* Influencia sobre los días de estancia interhospitalaria (* Duración del Síndrome , frecuencia e identificación de factores que tuvieran relación sobre las complicaciones como Sepsis, SDOM, definida de acuerdo al consenso (Sepsis : la presencia de dos o más de los criterios del SIRS + la

confirmación de un proceso infeccioso y Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), fue definida como Presencia de funciones orgánicas alteradas en pacientes críticamente enfermos, cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervenciones terapéuticas.) y la mortalidad .Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia del síndrome , y su localización (M. Crítica o M. Interna) en grupos: A,B,C,y D de la siguiente Grupo A: Pacientes admitidos al departamento de Medicina Crítica con 2 o más criterios de SIRS, grupo B: pacientes admitidos al mismo departamento pero sin criterios de SIRS, grupo C : pacientes admitidos al departamento de Medicina Interna con criterios de SIRS y grupo D pacientes admitidos al mismo departamento pero sin criterios de SIRS.

MEDICINA CRITICA	MEDICINA INTERNA
A *	C *
B	D

Figura 5. Se muestra la distribución de los diferentes grupos.
* dos o más criterios de SIRS.

RESULTADOS:

Fueron estudiados 198 pacientes en un periodo que abarcó de Septiembre de 1992 a febrero de 1993. 107 hombres (%) y 91 mujeres (%), con edad $\times 61.35 \pm 19.43$ años. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: A) Pacientes admitidos al departamento de Medicina Critica con dos o mas criterios de SIRS (n=92). B) Pacientes admitidos al departamento de Medicina Critica sin criterios de SIRS (n=14), C) Pacientes admitidos al departamento de Medicina Interna con dos o mas criterios de SIRS (n=17), y D) Pacientes admitidos al departamento de Medicina Interna sin criterios de SIRS (n=75). *Figura 5*

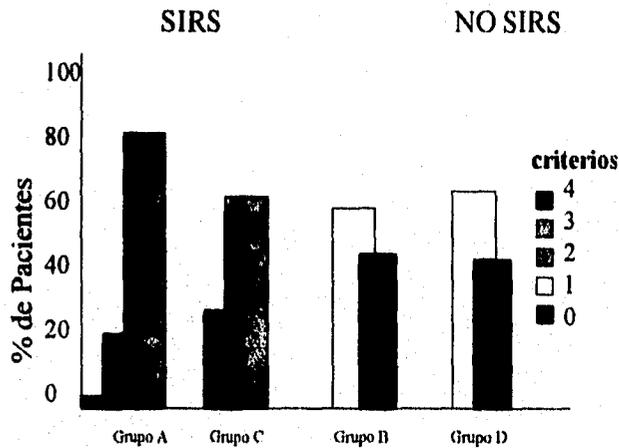


Figura 6: 3 criterios fueron los más frecuentemente encontrado en los grupos.

Los diagnósticos que con mayor frecuencia encontramos fueron: Isquemia, Trauma, Problemas Inmunológicos, pacientes Post cirugía, causas no identificadas y otras (sepsis, cirrosis, pancreatitis, etc.) *figura 7*

Etiología del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

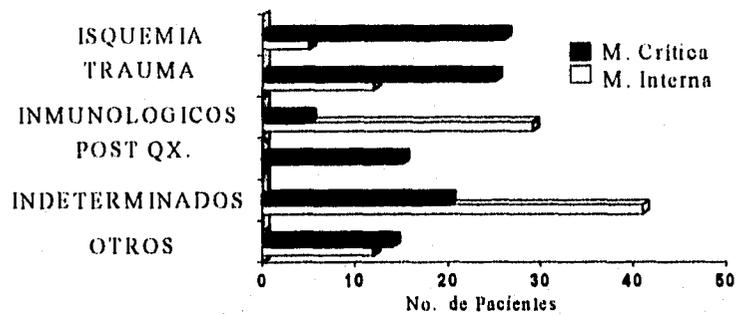


figura 7: Esta grafica muestra los diferentes diagnósticos condicionantes de SIRS, siendo los más frecuentes la isquemia seguido de trauma.

En el gpo. A no hubo diferencias para los pacientes con 2, 3, o 4 criterios, respecto los días de estancia interhospitalaria, para el resto de los grupos la estancia mas corta fue en el gpo. D quien tuvo un x de 2.64 +2.1 días contra los del gpo. C que tuvieron la estancia más prolongada con x 5.94 +/- 2.8 días.

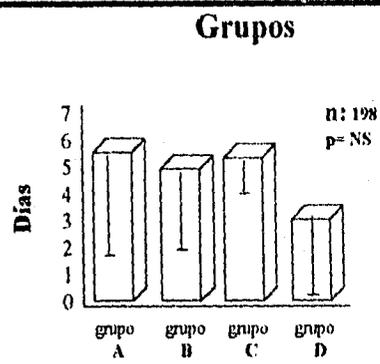


Figura 8: Relación de la estancia intrahospitalaria con los diferentes grupos en donde se observa que no existe diferencia significativa

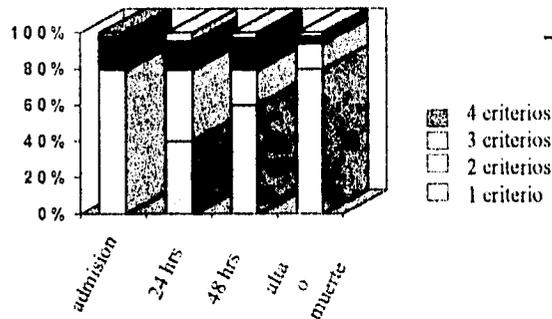


figura 9 : Comportamiento del SIRS respecto al número de criterios y su evolución.

La distribución de los pacientes del gpo. A de acuerdo al número de criterios del SIRS a su ingreso fue de la siguiente manera: el 81% tuvieron 2 criterios, el 17.39% con 3 y el 1.08% con 4 criterios, de ellos en el 37.5% y en el 38%, el síndrome se resolvió dentro de las sig. 24 y 48 hrs. respectivamente. Fig 10. El 19.5% fueron dados de alta con presencia aún de criterios. En el gpo C 64.77% y 35.2% fueron admitidos con 2 y 3 criterios respectivamente, de ellos el 41% fueron dados de alta con 1 criterio y 47% con 2. Respecto a la evolución y las complicaciones, un hallazgo importante fue que los pacientes que tuvieron persistencia del síndrome por 48 hrs, tuvieron más complicaciones como sepsis (23% vs 59%), Disfunción Orgánica múltiple (28 vs 4%) y muerte (40.9% vs 5.7%) comparados con el grupo que no tuvo persistencia del síndrome, lo cual fue estadísticamente significativo $p = < 0.001$.

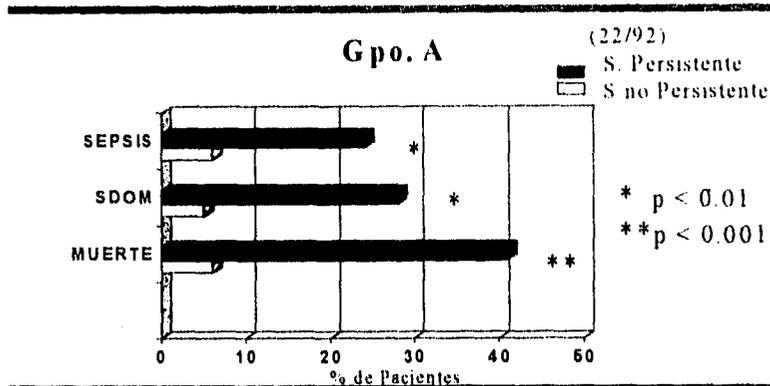


figura 10 :Relación de los pac. del grupo A con SIRS persistente y el desarrollo de complicaciones vs los pac. con SIRS no persistente . Las complicaciones fueron más evidentes en el primer grupo con una p estadísticamente significativa.

Respecto a la relación del número de criterios y complicaciones, el 6.66% desarrollaron SDOM, y el 9.3% de ello falleció; los pacientes con 3 criterios tuvieron una frecuencia de SDOM del 12.5% con una mortalidad del 18.7%, con 4 criterios el 100% de los pacientes desarrolló SDOM y el mismo porcentaje falleció. Fig 6 ,7,8,9

Para ambos grupos (A y C), el trauma y los estados de inmunosupresión fueron las causas etiológicas más frecuentes de SIRS, los criterios más frecuentemente afectados fueron la cuenta leucocitaria y la frecuencia respiratoria. Figura

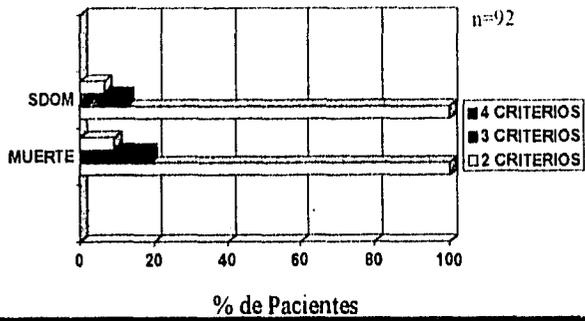


figura 11: Respecto al numero de criterios, los pac. tuvieron mayor morbimortalidad conforme incrementaron el no. de criterios a su ingreso que aquellos que tuvieron menor no de criterios.

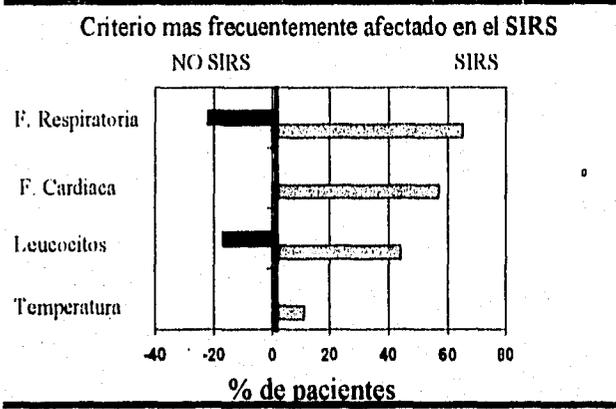


figura 12: Se muestra el criterio más frecuentemente alterado

DISCUSION

Cuando el organismo es sometido a estímulos externos que alteran su homeostasis, se suceden múltiples cambios tratando de mantener las condiciones propicias para preservar las funciones básicas de la célula (1). Este tipo de respuesta aunque sea considerada como mecanismos de defensa, no siempre es del todo benigna al organismo sobre todo cuando la magnitud de la respuesta es descontrolada y compromete la microestructura de órganos vitales como el pulmón, al aparato digestivo (páncreas, hígado, intestino, etc.) facilitando secundariamente el desarrollo de Lesión Pulmonar Aguda, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Adulto (SIRPA), trastornos de la coagulación, translocación bacteriana e Infecciones.(20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30) El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la actualidad a motivado mucha polémica, debido a que la utilidad no a sido del todo demostrada, sin embargo nuestro trabajo aporta datos concluyentes sobre el pronóstico de este problema, un punto sustancial de nuestra observación es que la persistencia del síndrome por mas de 48 hrs. es un dato que debe alertar ante la sospecha de las complicaciones descritas, ya que en la población estudiada hubo una mayor morbimortalidad estadísticamente representativa (Sepsis 23 vs 59%,SDOM 4 vs 28% y muerte 40.9 vs 5.7%) asociada al número de criterios que aunque no tienen mayor relevancia sobre los días de estancia intrahospitalaria, si la tiene sobre la evolución y pronóstico de los pacientes. Como era de esperarse, la frecuencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica es mayor en el Departamento de Medicina Crítica, esto asociado a la severidad por lo que los pacientes son ingresados a estas áreas, lo cuál traduce que nuestra población hospitalaria se encuentra bien ubicada.

El síndrome per se alerta al clínico sobre las complicaciones potenciales que el paciente puede desarrollar.

El hecho de haber encontrado que la frecuencia respiratoria sea el criterio más frecuentemente alterado no es casualidad, en lo personal considero que el pulmón es uno

de los órganos blanco primariamente afectados y que da las manifestaciones clínicas específicas más tempranas, está quizás relacionado a las características anatómicas del órgano, que contiene un espacio vital que virtualmente puede ser ocupado alterando la interfase agua - aire, condición que debe permanecer intacta para poder continuar normalmente con la hematosis. Por otro lado tomando en cuenta que los pacientes con SIRS en su fase crítica tiene un incremento del metabolismo y con ello un consumo de oxígeno alto, la disminución en la disponibilidad del mismo puede resultar en un desastre sistémico progresivo que comprometa la interrelación entre el SIRS y los órganos blancos de la economía.

Paralelamente la hipotermia a sido considerada como uno de los criterios con peor pronóstico, por qué traduce una pobre respuesta inmunológica.(31)

Un punto de controversia es la relación del SIRS asociado con cultivos positivos vs SIRS asociado a cultivos negativos, así como su evolución. En primer lugar no todos los casos con SIRS finalmente evolucionan hacia Sepsis, aunque esta siempre está precedida por un SIRS. Existen otras patologías (observación personal) condicionantes del síndrome (Cirrosis, DM descompensada, EPOC exacerbado, TEP, miocardiopatía, etc.)(32) que sin embargo solo excepcionalmente son influidas directamente en su mortalidad por el SIRS, por ejemplo la cirrosis donde el paciente puede tener una evolución desfavorable en pocas horas a través de una liberación de mediadores no relacionada a sepsis (cultivos negativos) relacionada con una mortalidad elevada. Por otro lado aunque ciertas patologías mantienen latente un grado de SIRS este no influye directamente sobre la mortalidad, como es el caso de la TEP masiva , IAM complicado, y EVC no asociado a Sepsis (cultivos negativos). El punto clave de esto es especificar que el SIRS puede tener un curso muy grave con complicaciones que ponen en peligro la vida sin estar necesariamente asociado a sepsis, la cuál per se tiene una mortalidad que oscila entre el 30 y el 90 %. (32,33,34). Rangel- Fausto (35) reportó que el 35% de su población con SIRS, estuvo relacionado a cultivos negativos, pero no especifica cual pudiera haber

sido la causa que lo condicionara, en nuestra experiencia el 31% de los pac. la causa de SIRS fue estrictamente indeterminada es decir no pudo ser agrupada bajo ningún diagnóstico de los mencionados, y al tratar de documentar sepsis los cultivos fueron consistentemente negativos. La morbimortalidad es muy similar en ambos trabajos aunque tal vez en su trabajo los resultados pudieran modificarse sustancialmente dado que ellos utilizaron antibióticos profilácticos en un promedio de 3 días asociados a cultivos negativos pero con sospecha de sepsis.

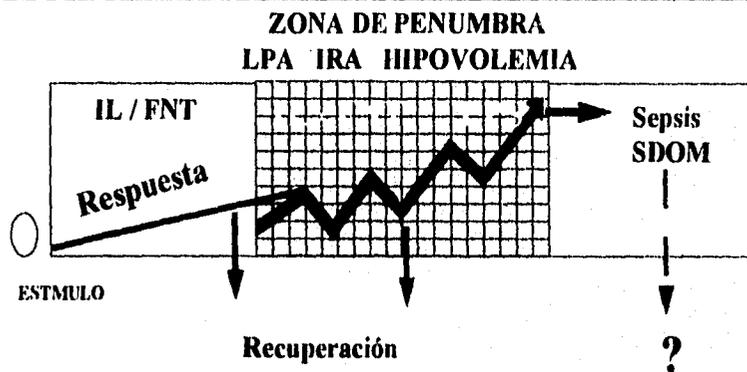
Al hablar de sepsis (SIRS + cultivos positivos) hemos encontrado que la mortalidad está directamente asociada al número de criterios, su persistencia y por supuesto la población bacteriana aislada, pudiendo agregar que el SDOM no tiene en la actualidad el porcentaje de mortalidad tan elevado como se reportaba a principios de la década, esto probablemente asociado a la terapéutica más temprana y agresiva, a los procedimientos invasivos más ampliamente utilizados como la hemodíalisis, la AMV, la detección oportuna de los trastornos de la coagulación, alteraciones de la función hepática, etc. (36,37)

La complejidad del SIRS no sólo está basada en fisiopatología que lo genera sino en los mecanismos de progresión de este síndrome hacia las alteraciones de los diferentes órganos. No ha sido posible aún entender ¿ por qué en algunos casos la respuesta es desmedida y en otros más limitada ? ¿ por qué a veces la duración es breve y en otras prolongada ?.

Una observación importante y que nos llamó la atención es lo que podría llamarse período de ventana o *zona de penumbra* dentro del concepto del SIRS, que consiste en el tiempo dentro del SIRS en el que se suceden cambios que intensifican la respuesta sistémica; esto pudiera ser generado principalmente por la sepsis o por cualquier otro trastorno en la economía (Lesión Pulmonar Aguda, Insuficiencia Renal Aguda, etc.) entre el estímulo inicial y la detección de la Sepsis la respuesta inflamatoria es iniciada y sostenida a través de la IL-6 y el FNT, sin embargo durante la progresión de este, las

endotoxinas (lipopolisacáridos originados principalmente por bacterias vg gram negativos) pueden potencializar esta respuesta ó simplemente hacer que el SIRS persista. está hipótesis aún no explotada pudiera tener implicaciones en el futuro del tratamiento temprano con anticuerpos monoclonales.

figura 13



Aquí se muestra las posibilidades de evolución del SIRS, y la hipótesis de la zona de penumbra. Ante un estímulo se libera una respuesta, la zona gris corresponde a la zona de penumbra en la cual el estímulo puede ser incrementado transitoriamente o permanentemente ya no solo asociado a IL y FNT si no influenciada por Endotoxinas (LPS). la zona de penumbra podría encubrir un diagnóstico compatible con sepsis clínicamente no identificado pero altamente sospechado. Esto pudiera tener implicaciones futuras sobre la "anticipada" utilización de ac. antimoclonales contra endotoxinas.

En reportes de la literatura se ha descrito la elevación progresiva de moléculas de adhesión los cuales pudieran ser parte esencial en la generación del síndrome (10). La línea de investigación enfoca sus esfuerzos hacia tratar de aminorar esta respuesta la cual aún no está bien comprendida. en otros reportes la utilización de anticuerpos monoclonales, anticitoquinas, etc., con la intención de influir en la respuesta inflamatoria no ha tenido resultados concluyentes (10,11).

El futuro del SIRS respecto al tratamiento aún no está bien definido, sin embargo es en parte prometedor. La investigación ha ido progresando al grado de desarrollar diferentes tipos de anticuerpos contra distintos mecanismos condicionantes de inflamación. Se han descrito receptores específicos para IL-6 los cuales ocupan su lugar. estas sustancias receptoras antagonistas han demostrado su eficacia en ciertos modelos animales. disminuyendo la inflamación, aminorando la intensidad de la LPA, y la mortalidad.

En humanos aunque se ha visto que reducen la mortalidad a 28 días (16% gpo. Control vs 44% grupo placebo $p < 0.002$) no tienen una utilización rutinaria bien establecida, ni regulada.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA RECEPTORES DE IL-1

Existen 2 tipos: el tipo I que se encuentra en las células endoteliales, hepatocitos, fibroblastos, etc., y el tipo II, localizado en los linfocitos B, monocitos, y neutrófilos. Su utilización en animales ha disminuido la mortalidad (en ratas principalmente).

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA FNT: Este tipo de anticuerpos ha sido estudiado extensamente en animales principalmente, en los cuales se ha demostrado disminución de la morbimortalidad a través de la prevención del choque. los resultados definitivos de estas investigaciones, están aún pendientes.

Con todo lo anterior y la información actualmente vertida en la literatura resurgen algunas preguntas:

¿ Está realmente justificado el uso de los bloqueadores de IL y FNT en forma rutinaria? Desde el punto de vista específico, la respuesta inflamatoria no sólo es iniciada por FNT e IL, si no que como ya se comentó, el complemento juega un papel muy importante; y una vez iniciada la respuesta su bloqueo total resulta ineficaz (38).

Otros ensayos clínicos se han tratado de enfocar sobre los lipopolisacáridos generados por las bacterias sin embargo los resultados aún no están bien definidos (39).

Uno de los trabajos más concluyentes ha demostrado que los anticuerpos contra los lipopolisacáridos en especial anticuerpos monoclonales, aunque han disminuido la evolución a SIRPA, no pueden ser considerados como una terapéutica estandarizada, sin embargo su principal recomendación está basada en pacientes con infecciones de gram negativos. (340). Finalmente considero que el tratamiento anticitoquinas no será la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con SIRS al menos por los próximos años. La terapéutica deberá estar enfocada en forma general como se describe en el consenso para tal fin (41,42) donde se insiste en el tratamiento con líquidos, inotrópicos, nutrición parenteral, utilización de hematínicos, etc. Considerando que el apoyo debe ser sistémico, agresivo y sobre todo temprano ante la evidencia clínica de cualquier falla. Los estudios clínicos deben continuar con la intención de establecer con precisión la epidemiología del síndrome, para poder descubrir el momento propicio de la intervención terapéutica específica.

Finalmente concluimos que el SIRS tiene una notable utilidad en la estadificación de la gravedad del paciente, lo cual debe hacer sospechar al clínico sobre las potenciales complicaciones que su persistencia y su evolución generen. Aunque hasta el momento no

ha sido posible bloquear la cascada de la inflamación, desconocemos todavía si esto pudiera ser cien por ciento beneficioso en los pacientes. quizás el enfoque final de ello no sea el tratar de detener totalmente la respuesta inflamatoria sistémica , si no modular sus mecanismos en favor de la vida. La medicina moderna y la ciencia ficción aún tiene un gran margen y compromiso en la resolución de este complejo pero apasionante mundo de la inflamación .

Agradecimiento especial:

Al Dr. Roger C. Bone y al Dr. Frank B. Cerra, por permitirme utilizar algunas figuras que enriquecieron esta obra.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Schalg, G.; Redl, H. The Cell in shock: The origin of Multiple Organ Failure Resuscitation. 1991; 21: 137-180.
 - 2.- Bone C. Roger.
The pathogenesis of Sepsis.
Ann Intern Med. 1991; 115: 457 - 469
 - 3.- Hudson D. Leonard; Milberg, J; Anardi, Doren. Clinical Risk for development of the acute Respiratory Distress Syndrome.
Am. J. Respir Crit Care Med 1995; 151: 293-301
 - 4.- Matusschak, M.G.
Organ Interactions in Critical Care Illness. *Paradigmas and Mechanisms.*
New Horizons 1994; 2: 413-414
 - 5.- Talbot, A.G; Sharar, Sam; Harlan, Jhon. Leukocyte-Endothelial interactions and Organ injury: The role of adhesion molecules.
New Horizons 1994; 2: 545-554
 - 6.- Emmerson, M.A. The epidemiology of infections in intensive care units.
Intensive Care Med. 1990; 16: S197-S200.
 - 7.- Bone C. Roger.
-

Let's agree on terminology: Definitions of Sepsis.

Crit Care Med. 1991;19:973-976.

8.- Sprung L.Ch.

Definitios of Sepsis- have we reached a consensus ?

Crit Care Med 1991;19:849-851

9.- Bone, C.Roger.

The ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE

Definitions for Sepsis and Organ failure and Guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis.

CHEST,1992;101:1644 -55.

10.- Elizalde, J.J. ; Martínez SJ.

Ventilatory Criteria for Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Chest 1993;103:104

11.- Cowley C. Hugh; Hency, D. Gearing, Andrew; Heningway,Ian.

Increased circulating adhesion molecules concentrations in patients with the Systemic Inflammatory Response Syndrome: A prospective cohort study.

Crit. Care Med. 1994; 22: 651-657

12.- Beal, Alan L.;Cerra F.B.

Multiple Organ Failure Syndrome in The 1990s.

JAMA 1994;27:226 -232

13.- Sorg C.

Macrophages in acute and chronic inflammation.

CHEST 1989;96:1153-1160

14.- Barton R. ; Cerra F.B.

The hypermetabolism multiple Organ Failure Syndrome.

CHEST 1993;96: 1153- 1160.

15.- Hebert C.P. ;Drummond J.J.

A simple Multiple System Organ Failure Scoring System Predictors Mortality of patients who have Sepsis Syndrome.

CHEST 1993; 104:230-235

16.- Goode, F.C; Cowley, C.H; Walker,E. Barry.

Decreased antioxidant status septic shock and secondary Organ Dysfunction.

Crit Care Med 1995;23:646-645

17.- Roumen, M.R.

Inflammatory mediators in relation to the development of Multiple Organ Failure in patients after severe blunt trauma.

Crit Care Med 1995;23:474- 420

18.- Nieuwenhuijzen,G; Meyer, Desiree; Hendriks, Thijs

Definition of Complement factor C5 reduces early mortality but does not prevent Organ damage in an animal model of Multiple Organ Dysfunction Syndrome.

Crit Care Med 1995;23:1686-1693

- 19.- Feaney, C; Bryzman, Stephen; Kong, Li; Brazil, Harold; Fritz, C. Lawrence.

T-Lymphocyte subsets in acute illness

Crit Care Med 1995;23:1680- 1685

- 20.- Lowry, S.

Immunotherapy of Sepsis: The role of Cytokines mediators and the potential for attenuation of their Activity

State of art

- 21.- Hyeman, S. ; Rinaldo, S.

Multiple System Organ failure in the Adult Respiratory Distress Syndrome

Int. Care Med 1989;4:192- 200

- 22.- Meduri, G.U.; Headley, Stacey; Kohler, Gary; Stentz, Frankie; Umberger, Reba;

Leeper, Kenneth.

Persistent Elevations of inflammatory Cytokines predicts a poor outcome in ARDS.

Plasma IL-1B and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time.

CHEST 1995;107:1062- 1073

- 23.- Bernard, G.R. ; Artigas, A.

Report of the American - European consensus conference on acute Respiratory

Distress Syndrome

Am J Respir Crit Care Med 1994;151:818- 824

- 24.- Moss, M; Goodman, Philip; Heinig, Marsha; Barking Suzanne; Parsons, Polly.
Establishing the relative accuracy of three new definitios of the Adult Respiratory
Distress Syndrome.
Crit Care Med 1995;23:1629- 1637
- 25.- Turnage H.R.; Guice, Karen; Oldham Keith.
Pulmonary Microvascular Injury Following Intestinal Reperfusion.
New Horizons 1994;2:463- 475
- 26.- Lorente J.A. ; Garcia - Frade L.
Time Course of Hemostatic Abnormalities in Sepsis and its Realtion to Outcome.
CHEST 1993;103:1536- 1542
- 27.- Taylor B. F.
The Inflammatory - Coagulant Axis in The Host response to Gram Negative sepsis.
Regulatory Roles of Proteins and Inhibitors of Tissue factor.
New Horizons 1994;2:555- 565
- 28.- Crouser D.E. ; Dorinsky P.M.
Gastrointestinal tract Dysfunction in Critical Illnes.
Phatophysiology and interactions with Acute lung Injury in Adult Respiratory
Distress
Syndrome / Multiple Organ Dysfunction Syndrome.
-

New Horizons 1994;2:476- 487

- 29.- Schwartz B.D. ; Bone R.C. ; Balk, Robert; Szidon, Peter.

Hepatic Dysfunction in the Adult Respiratory Distress Syndrome

CHEST 1989;95:871-875

- 30.- Matuschak M.G.

Liver - Lung Interactions in critical Illness

New Horizons 1994;2:488- 504

- 31.- Brivet F.; Carras P.M.

Hypothermia, a pertinent clinical prognostic factor in severe Systemic Inflammatory

Response Syndrome

CHEST 1994;22:533 - 534.

- 32.-Lapinsky S.E.; Gold J.; Grossman, Ronald.

Acute Reversible Cardiomyopathy Associated With The Systemic Inflammatory

Response Syndrome.

CHEST 1994;105:298 - 301.

- 33.- Barriere L. ; Sthepen F.L.

An Overview of Mortality risk predictors in Sepsis.

Crit Care Med 1995;23:376- 393

- 34.- Rosembloom A.J. ; Pinsky M.R.; Bryant, J.; Shin Angela.; Whiteside,T.

Leukocytes activation in the peripheral blood of patients with Cirrhosis of the Liver

- and SIRS. Correlation with serum interleukines - 6 levels and Organ Dysfunction
JAMA 1995;274:58- 65
- 35.- Rangel-Fausto,M.S.;Pittet,Didier ;Costigan,Michelle.;Hwang,T.;Davis,Ch.;Wenzel,
Richard.
The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
JAMA 1995;273:117-123.
- 36.- Maldonado O.A. ; Cevallos S. ; Franco,J. ; Elizalde, J.J.; Martínez,S J.
Sepsis : Epidemiología de un Antiguo Problema con una nueva definición
Presentado en la XXII Reunión Nacional de la Soc. Mex. de Medicina Crítica y
Terapia Intensiva. Juriquilla, Qro. México. Sept. 1995.
- 37.- Bone R.C.
Toward an Epidemiology and natural History of SIRS (Systemic Inflammatory
Response Syndrome).
JAMA 1992;268:23 - 30.
- 38.-Dinarello, Ch. A, M.D;Gelfand, Jeffrey A..
Anticytokine Strategies in The Treatment of The Systemic Inflammatory Response
Syndrome.
JAMA 1993;269:1829 - 1835.
- 39.-Dunn L.D.
Development and potencial use of antibody directe against LPS. For the Treatment of
-

Gram Negative bacterial Sepsis.

J Trauma 1990;30:100-105

40.- Bone C.R.; Balk R.; Fein, Alan; Perl, Trish.; Wenzel, R.; Reines, David.;

Quenzer.R.; Iberti,T.; Macintyre, Neil.; Schein, Roland.

A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin.

Results of prospective, multicenter, randomized, controlled trial.

Crit Care Med 1995;23:994 - 1006.

41.- Sibbald W; Vincent JL.

Roundtable Conference on Clinical trials for the Treatment of Sepsis.

CHEST 1995;107:522- 527.

42.- Bernard, G.R.

Sepsis Trial Interactions of Investigation, Regulation, Findings and practice.

Am J. Resp. Crit Care Med 1995;152:4- 10.
