

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos

Dr. Jesús Duarte Mote,* Dr. Rogelio F Espinosa López,† EE Graciela Sánchez Rojas,‡
Dr. Juan De Santiago Leños,§ Dr. Salvador Díaz Meza,|| Dr. Víctor Enrique Lee Eng Castro[¶]

RESUMEN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es muy frecuente en pacientes críticamente enfermos, se encuentra en varias condiciones incluyendo trauma, cirugía y lesiones que generan hipoxia. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica, incluyen cambios en la temperatura corporal, taquicardia o leucocitosis, no son ni sensibles ni específicos para realizar el diagnóstico de sepsis. Este tema es de suma importancia porque la terapia y evolución difieren entre pacientes con y sin sepsis. Los cultivos microbiológicos pueden ser usados para distinguir a la sepsis de aquellas condiciones no infecciosas. Sin embargo, estos métodos carecen de sensibilidad y especificidad y frecuentemente son muy tardados. El uso indiscriminado de antibióticos en pacientes con SRIS pero sin sepsis, lleva al desarrollo de cepas resistentes y se incrementa la toxicidad y costos. La hiperglicemia es una causa importante de respuesta inflamatoria sistémica. Las angiopoyetinas son una clase nueva de factores de crecimiento angiogénicas que actúan selectivamente en las células endoteliales. La angiopoyetina 2 (ang 2) es sobrerregulada por diversos estímulos inflamatorios y promueve la inflamación y la fuga capilar, y puede participar en el desarrollo del proceso inflamatorio.

Palabras clave: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, hiperglicemia, angiopoyetinas, fuga capilar.

SUMMARY

The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is very common in critically ill patients, being found in various conditions including trauma, surgery, and hypoxic injuries. Clinical and laboratory signs of systemic inflammation, including changes in body temperature, tachycardia, or leukocytosis, are neither sensitive nor specific enough for the diagnosis of sepsis. This issue is of paramount importance because therapy and outcomes differ greatly between patients with and those without sepsis. Microbiological culture can be used to distinguish sepsis from non-infectious conditions. However, this method lacks sensitivity and specificity, and there is often a substantial time delay. Indiscriminate use of broad-spectrum antibiotics for patients with SRIS but without sepsis has led to the development of resistant strains and increased toxicity and cost. Hyperglycemia is a major cause of the systemic inflammatory response. Angiopoietins are a novel class of angiogenic growth factors that act selectively on endothelial cells. Angiopoietin 2 (Ang-2) is up-regulated by diverse proinflammatory stimuli and promotes inflammation and vascular leakage, it might participate in the ongoing inflammatory process.

Key words: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, hyperglycemia, angiopoietin, vascular leakage.

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM. Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna Hospital General de Zona 220 Gral. Vicente Villada, IMSS. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna. Miembro de la Sociedad de Terapia Intensiva y Cuidados Críticos de México. Fellow of American College of Physicians (FACP).

† Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte PEMEX. Fellow of American College of Physicians. (FACP).

‡ Enfermera Especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM.

§ Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Interna, Centro Médico La Raza, IMSS.

|| Jefe de la División de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna.

¶ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna.

INTRODUCCIÓN

En 1992, el Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad Americana de Medicina Crítica publicaron la definición formal de sepsis;¹ por primera vez se brinda un esquema conceptual de trabajo, con el cual se define también la respuesta inflamatoria sistémica como coadyuvante al proceso infeccioso.

Esta respuesta inflamatoria se presenta como un proceso lesivo de constante progresión que, de no limitarse, culmina en el desarrollo del síndrome de falla orgánica múltiple (FOM) y finalmente en la muerte del paciente. A raíz de esta publicación hemos sido capaces de identificar con más seguridad el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), pese a lo inespecífico de sus criterios diagnósticos; y aunque fue descrito originalmente en el trasfondo de un proceso infeccioso, hoy sabemos que representa una respuesta inespecífica que marca gravedad y que guarda estrecha relación con el desarrollo de falla multiorgánica cuando la intensidad de su presentación es importante o bien cuando no se limita el tiempo de evolución.²

La respuesta inflamatoria sistémica conforma un mecanismo de defensa inespecífico, constituido por una serie de criterios también inespecíficos, cuya alta sensibilidad crea problemas para su adecuada interpretación. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica, incluyen cambios en la temperatura corporal, taquicardia, leucocitosis o alteración en el ritmo respiratorio, y se presentan de igual forma en pacientes con un proceso infeccioso subyacente que en problemas sin una base infecciosa. Una respuesta inflamatoria similar a la sepsis ocurre en pacientes críticamente enfermos con

pancreatitis, choque, trauma severo, cirugía mayor y quemaduras graves.^{2,3}

Es de suma importancia poder identificar a aquellos pacientes con SRIS dentro de un contexto séptico, de aquellos que no lo presentan. No obstante, por sí mismo el SRIS tiene implicaciones pronósticas. Está bien demostrado que en aquellos pacientes con cualquier tipo de patología grave que desarrollen SRIS y no se limite su tiempo de evolución, el pronóstico empeora considerablemente.^{3,4} Por ello es importante valorar dichos criterios siempre bajo el contexto del paciente (*cuadro I*).

RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es un marcador de gravedad en cualquier patología en la cual se presente. Como se ha repetido en líneas anteriores, el grado de presentación, pero sobre todo el tiempo de duración, tiene una relación importante con el pronóstico de los pacientes. Por ello, una meta fundamental en la reanimación y estabilización de todo paciente crítico, es identificar la causa del síndrome y lograr una resolución del mismo de forma rápida.⁵⁻⁸

Recordemos que la sepsis es una de las causas más frecuentes de presentación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que el manejo intensivo cardiocirculatorio y pulmonar, el uso de antimicrobianos específicos para el foco séptico, además de los procesos quirúrgicos adecuados, marcan las prioridades terapéuticas en estos enfermos. Pero la decisión de usar antibióticos debe basarse siempre en criterios objetivos. El mal uso de antimicrobianos representa no sólo un incremento en los costos de atención, sino que el pronóstico en pacientes con un uso erróneo de antimicrobianos empeora.^{9,10}

El aporte, distribución y consumo de oxígeno adecuados son los puntos que limitan de forma importante la presencia del SRIS.¹¹

Los criterios diagnósticos del SRIS han recibido muchas críticas dado su alto grado de sensibilidad y su poca especificidad; se ha demostrado por otro lado que la intensidad de la respuesta inflamatoria correlaciona con la gravedad del proceso subyacente. La presencia del síndrome en las primeras 24 h de ocurrida una lesión grave ha mostrado utilidad como predictor de mortalidad en pacientes con trauma severo y en pacientes con quemaduras graves.^{3,4}

Cuadro I. Criterios diagnósticos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Criterio	Valores
Frecuencia cardíaca	Más de 90 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Más de 20 respiraciones por minuto o bien menos de 32 mmHg de CO ₂ en una gasometría arterial
Temperatura	Más de 38 grados o menos de 36 grados.
Leucocitos	Leucocitosis de más de 12,000/mm ³ o leucopenia menor de 4,000/mm ³ , o bien más de 10% de bandas

La presencia de SRIS en pacientes con choque séptico y en otros tipos de choque, sirve como un buen predictor de mortalidad, sobre todo cuando se asocia con falla multiorgánica. El número de criterios presentes de SRIS en un paciente críticamente enfermo correlaciona con la morbimortalidad. En un estudio llevado a cabo en pacientes con trauma severo se observó que si no presentaban datos de SRIS la mortalidad se calculó en 3%, cuando se presentaban 2 criterios la mortalidad fue del doble (6%), la mortalidad se incrementaba a 10% con tres criterios y con cuatro la mortalidad alcanzaba 17%, cuando se presentaba un estado de choque sin evidencia de sepsis la mortalidad era de 46%¹² (figura 1).

El tiempo que se mantiene presente el SRIS también influye en la mortalidad; cuando el SRIS permanece presente durante 3 días en pacientes quirúrgicos se comporta como un buen predictor de complicaciones y mortalidad. Cuando el SRIS persiste hasta el segundo día del postquirúrgico en pacientes quirúrgicos críticos, la incidencia de falla multiorgánica se incrementa. El SRIS se caracteriza por la liberación de factores proinflamatorios como la IL-6, IL-8, y FNT; la extensión de su incremento se correlaciona con el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas.^{5,6}

Además, el ayuno prolongado, al favorecer la traslocación bacteriana, constituye un factor de suma importancia; el estímulo constante y desorganizado del sistema inmunológico mantiene el proceso inflamatorio sistémico e incluso lo empeora.^{1,7-13}

Sin embargo, la utilidad del SRIS como predictor de mortalidad sólo es válida dentro del contexto adecuado del paciente. El SRIS, al estar constituido por criterios con muy poca especificidad, lo hacen de muy poca utilidad cuando se le usa en pacientes atendidos en Servicios de Urgencias, como lo demostró Shapiro en 2006.⁷

Considerando los puntos anteriores, podemos concluir que existen 3 factores que influyen de forma definitiva en los efectos del SRIS.

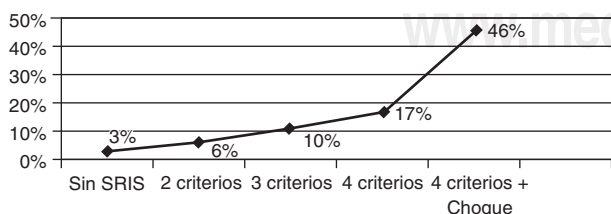


Figura 1. Mortalidad según el número de criterios de SRIS.

1. La severidad de su presentación, está en relación directa con la gravedad del proceso subyacente, sobre todo si existe un estado de choque o bien datos de FOM, especialmente si esto sucede durante 24 h de ocurrida la lesión.
2. La persistencia del SRIS, especialmente cuando se encuentra presente luego del segundo día de haberse producido la lesión
3. La presencia de choque o bien de FOM.¹¹⁻¹⁷

De aquí que la resucitación adecuada con volumen en las primeras horas de ocurrida la lesión o el proceso agresivo, la eliminación de focos sépticos e iniciar de forma temprana dieta enteral, ayudan a limitar el tiempo de presentación del SRIS, así como su intensidad. Existe otro factor que también juega un papel importante y es la capacidad de adaptación del paciente, esto es, su capacidad de poder desarrollar una respuesta antiinflamatoria efectiva; sin embargo, esta capacidad se ve opacada por la presencia de daño orgánico crónico previo.¹⁴⁻¹⁷

FISIOPATOLOGÍA

El endotelio es el principal órgano de choque en el SRIS, su afección inicial provoca una serie de eventos que no sólo mantienen el proceso inflamatorio, sino que lo multiplican.¹⁷

El evento fisiopatológico crucial para que se desencadene el SRIS es la lesión de los tejidos; ésta puede ser mecánica, calórica, por lesiones celulares provocados por hipoxia-reperfusión y por los radicales libres. La infección y la endotoxemia provocan una cascada de respuesta tanto local como sistémica.

Este tipo de eventos inician la liberación de citoquinas. La activación del factor nuclear Kappa-Beta (FN-kB) en la sepsis es mediado por la acción sobre receptores de membrana de citoquinas pro-inflamatorias sintetizadas por macrófagos activados, radicales libres (isquemia-reperfusión), virus, proteínas bacterianas, lipopolisacáridos y linfocitos T. Una vez que son estimulados los receptores de membrana proinflamatorios, éstos activan diferentes proteincinasas citoplasmáticas que fosforilan y degradan al inhibidor del Factor Nuclear-kB alfa (iFN-kB alfa). Una vez libre, el heterodímero que conforma el FN-kB se trasloca al núcleo en donde se une a la región promotora de los genes que median la síntesis de las diferentes citoquinas y moléculas involucradas en el SRIS. En esta fase, la síntesis de novo de citoquinas proinflamatorias condiciona una asa regulatoria positiva

que perpetúa la activación de proteincinasas citoplasmáticas y de esta manera la actividad del FN-kB.^{18,19}

Los radicales libres causan una cascada de eventos intracelulares, resultando en la liberación de FN-kB del factor inhibidor. Esto permite su traslocación en el núcleo, donde el FN-kB se une al DNA, facilitando el proceso de transcripción de los genes involucrados en la inflamación. El FN-kB controla la producción de mediadores de fase aguda tal como el factor de necrosis tumoral (FNT) IL 2, los receptores de IL 2, los cuales activan el FN-kB amplificando la cascada¹⁷⁻¹⁹ (cuadro II).

Otros factores transcripcionales como son la proteína activadora 1, la proteína sérica 1, el factor nuclear y la IL-6, potencian la acción del FN-kB y amplifican la síntesis de las interleucinas 1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la sintetasa de óxido nítrico, mediante un efecto de retroalimentación positiva.

El FN-kB activado es, a su vez, factor de transcripción para la síntesis de su inhibidor: el iFN-kB alfa, evento sumamente importante dado que constituye el asa de autorregulación negativa para bloquear la cascada molecular que perpetúa la síntesis de mediadores del SRIS y favorecer la aparición de la respuesta antiinflamatoria compensatoria.^{1,17-19}

Una vez iniciada la respuesta antiinflamatoria sistémica, la capacidad de adaptación del huésped dependerá de la prontitud del inicio del SRIS, la gravedad de la respuesta, el inicio de la respuesta antiinflamatoria compensatoria y la capacidad final orgánica para su adaptación (figura 2).

La IL 8 posee una fuerte acción quimiotáctica para neutrófilos, que causa una sobrerregulación de

las moléculas de adhesión y estimula su degranulación, con liberación de enzimas proteolíticas. La IL6 es responsable de la coordinación de la respuesta de fase aguda, la cual consiste en fiebre, taquicardia, leucocitosis, alteración en la permeabilidad vascular, e incremento en la producción de proteínas de fase aguda.^{1,17-19}

En la gravedad del proceso están implicados de forma importante el grado de resucitación volumétrica que se haga en las primeras horas, la presencia de procesos infecciosos, tejido no viable, y la traslocación bacteriana.¹¹⁻¹⁶

Además de todos los mediadores inflamatorios descritos en el SRIS, recientemente se ha descubierto una serie de factores de crecimiento angiogénicos, cuya función es primordial en la respuesta inflamatoria. De los diferentes tipos hasta hoy caracterizados (aproximadamente 4) la angiopoyetina 1 y 2 (ang 1 y 2) son de las que mejor se conoce su función.¹⁹⁻²²

La ang 1, presenta básicamente funciones antiinflamatorias, inhibe la función del FN-kB, además

Cuadro II. Efectos metabólicos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Plasma variable	
↑ Peroxidación lipídica	↑ Ácido malondialdehído
↑ Síntesis del óxido nítrico	↑ Nitritos, nitratos, nitrotirosinas
↓ Antioxidantes circulantes	↓ Ácido úrico, proteínas de grupos sulfidrilos, bilirrubina (No conjugada)
	↓ Ácido ascórbico, alfa-tocoferol, beta-carotenos
	↓ Enzimas antioxidantes
	↓ Selenio, cinc
	↓ GSH
Activación de xantina oxidasa	↑ Xantina oxidasa plasmática

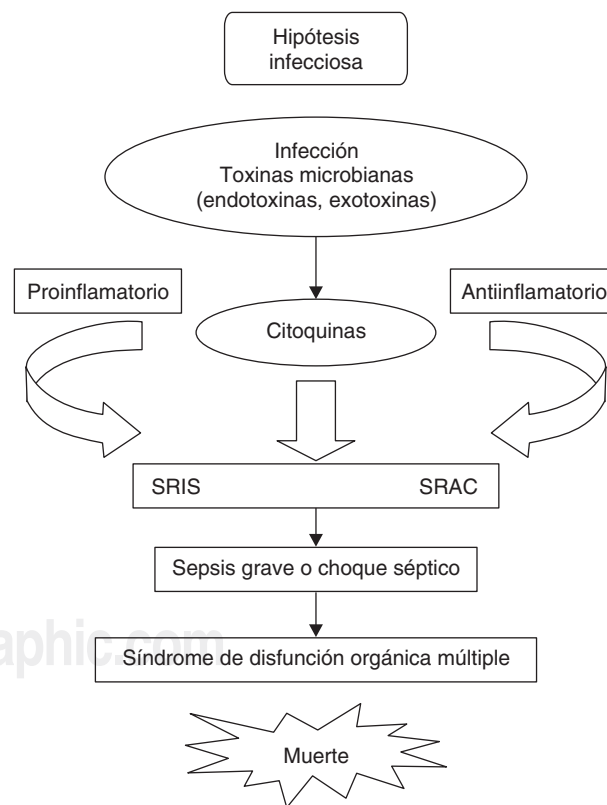


Figura 2. Rutas fisiopatológicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.

reduce la permeabilidad endotelial en respuesta al proceso inflamatorio, disminuye la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, con lo cual se restringe la adhesión y transmigración leucocitaria a través del endotelio.²²⁻²⁶ La ang 2 tiene los efectos contrarios, y promueve el mantenimiento y multiplicación del proceso inflamatorio²⁶ (figura 3).

La expresión de la Ang 2 es sobrerregulada luego de la exposición a factores proinflamatorios e hipoxia.¹³⁻¹⁵ La función más importante de la ang 2 en la patofisiología de la sepsis es mantener la inflamación y promover la fuga capilar.²²⁻²⁶

Los cambios metabólicos encontrados en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica traducen los cambios ocurridos en la síntesis proteica; según la jerarquización de los procesos, existe una redistribución de los nutrientes con la intención de hacer frente al proceso lesivo; también existe un aumento importante en la gluconeogénesis, la proteólisis, lipólisis y producción de ácido láctico, esto con el fin de mantener activas las líneas de defensa, lo cual mantiene un cambio sostenido de las rutas metabólicas. Los micronutrientes también sufren cambios importantes en su metabolismo, sobre todo los implicados en los procesos de óxido-reducción.²⁶⁻³⁰

La capacidad antioxidante es drásticamente disminuida frente a una producción sostenida y exce-

siva de radicales libres, tanto derivados del oxígeno como del óxido nítrico. El estrés oxidativo contribuye de forma puntual en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; los radicales libres no sólo producen lesión directa celular mediante la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, sino que también incrementan la producción de citocinas proinflamatorias.³⁰⁻³⁴ Por otro lado, el estrés oxidativo contribuye al desarrollo temprano de disfunción hepática al disminuir los niveles de glutatión local, lo cual favorece la lesión hepática por radicales libres.³¹⁻³⁴

Estos disturbios son una consecuencia directa de una activación inicial y sostenida del sistema inmune innato, el cual provoca y mantiene un estrés oxidativo; esto a la postre mantiene el proceso inflamatorio, constituyendo así un factor clave fisiopatológico que ocasiona el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y finalmente la falla orgánica múltiple (FOM).^{32,34}

La falla orgánica múltiple (FOM) constituye la principal complicación de la sepsis severa y del choque séptico. Aunque la respuesta inflamatoria sistémica masiva marca la aparición de la FOM, ésta no siempre remite al controlarse el proceso inflamatorio.³⁴ Por lo que ahora se han implicado en el proceso de falla orgánica secuencial como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica a los procesos de apoptosis órgano-regional. Zeerleder³⁵ reporta suficiente evidencia de la apoptosis ocasio-

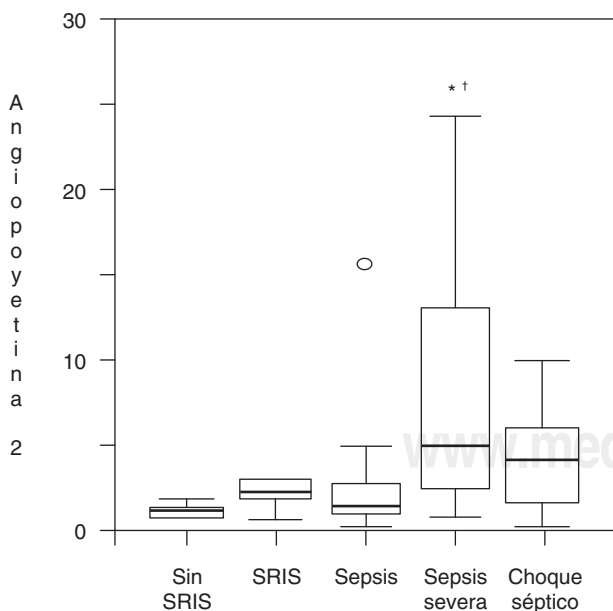


Figura 3. Niveles de angiopoyetinas en pacientes con diferentes grados de procesos inflamatorios sistémicos. Modificado de referencia 26.

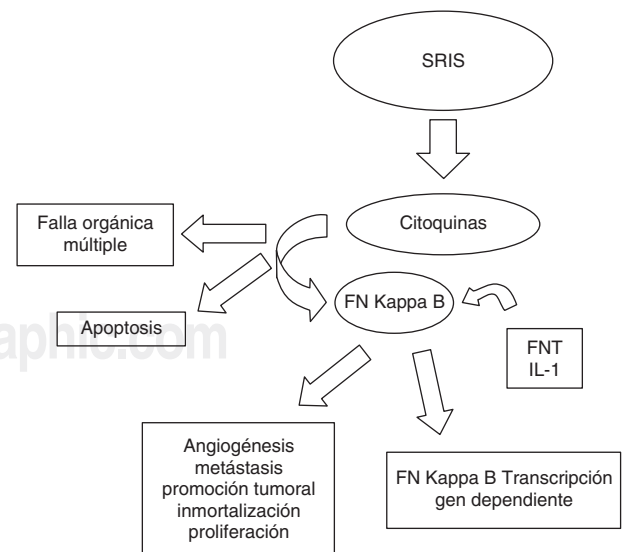


Figura 4. Efectos de la activación del FN-kB.

nada por los altos niveles de FNT alfa como mediador importante en la aparición de FOM (figura 4).

Las estatinas tienen una acción protectora del endotelio, pero esta acción no depende sólo de la disminución en los niveles de lípidos, sino que presentan un mecanismo antiinflamatorio mediado por NO. Los efectos cardioprotectores de las estatinas se explican a través del aumento en la expresión de la óxido nítrico sintetasa constitutiva (eNOS), la cual por lo tanto provoca mayor actividad de síntesis de NO que modula el proceso inflamatorio.³⁵ Laufs et al³⁷ mostraron que la simvastatina y la lovastatina mejoran la estabilidad del RNA mensajero para la eNOS e incrementa la vida media del RNA mensajero para la eNOS por 13 a 38 h con una consecuente generación de NO del endotelio. Estos efectos antiinflamatorios ocasionados por las estatinas a nivel de la protección endotelial, favorecen el desarrollo de una fase compensatoria en el estado inflamatorio.³⁵⁻³⁸

EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIO SISTÉMICO

La primera fase en el desarrollo de la respuesta inflamatoria es una respuesta proinflamatoria, seguida de una respuesta antiinflamatoria que compensa la primera; sin embargo, algunos pacientes mantienen una fase proinflamatoria sostenida, o bien, la evolución a una respuesta antiinflamatoria es marcada (ahora denominada como inmunoparálisis). Heylan et al³² demostraron que luego de un trauma severo o en la sepsis severa, existe una disminución en la función inmune progresiva, acompañada de una respuesta inflamatoria sistémica sostenida, lo que conduce a falla multiorgánica y muerte.

La disfunción endotelial inicial provoca alteraciones en el equilibrio de óxido-reducción por la presencia de radicales libres; la liberación de citocinas activa a los neutrófilos con liberación de enzimas proteolíticas; todo esto mantiene la disfunción endotelial.²⁶⁻³³

Los cambios hemodinámicos en el SRIS son básicamente aquéllos encontrados en un paciente hiperdinámico. Las resistencias vasculares son bajas y se mantiene alto el gasto cardiaco. Esto sucede en un intento de mantener la perfusión sistémica normal, pero al existir lechos capilares abiertos sin necesidades metabólicas que lo justifiquen, existe una cantidad importante de gasto cardiaco mal empleado. Al final, estas alteraciones perfusorias no serán soportadas y el paciente desarrollará un estado de cho-

que florido. La respuesta hemodinámica puede ser dividida en tres etapas.^{1, 9-17}

Fase 1

En esta primera fase, existe un aumento en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, mediada por la ciclooxigenasa al sintetizarse tromboxanos; esta respuesta de vasoconstricción inicial no es de la misma magnitud en toda la economía. El lecho esplácnico responde de una forma más intensa, lo cual ocasiona isquemia órgano-regional, generación de radicales libres y favorece la traslocación bacteriana (que hasta la fecha es uno de los factores más importantes en mantener el proceso inflamatorio sistémico). En esta fase se libera el factor depresor del miocardio.

Fase 2

Esta fase se caracteriza por aumento en la permeabilidad endotelial, especialmente a nivel del lecho pulmonar; no se presentan mayores cambios hemodinámicos; esta fase está mediada básicamente por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), IL-6 y el factor activador de plaquetas (PAF).

Fase 3

Se incrementan de forma muy importante los cortocircuitos, se intensifica la vasoconstricción pulmonar hipóxica (en un intento de limitar la circulación pulmonar desperdiciada), existe evidencia clara de disfunción miocárdica en esta fase. La síntesis de óxido nítrico (NO) se mantiene por medio de la eNOS en la fase 1 y 2, pero en la tercera fase, cuando existe un estado hiperdinámico evidente, la producción de NO se lleva por medio de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS).^{1, 9-17}

FASES EVOLUTIVAS DEL AUMENTO EN LA PERMEABILIDAD ENDOTELIAL

El aumento en la permeabilidad vascular que constituye otro de los hallazgos fundamentales del SRIS también puede ser dividido en tres fases.

Fase 1

Esta fase se caracteriza por el aumento en la presión hidrostática, lo cual incrementa el flujo linfático de un líquido pobre en proteínas; este aumento en

la presión hidrostática se debe básicamente al estado de vasoconstricción inicial.

Fase 2

El flujo linfático continúa siendo alto, pero ahora el líquido tiene mayor concentración de proteínas; inicia el incremento en la permeabilidad endotelial, sobre todo a nivel del lecho pulmonar, se desarrolla como tal el síndrome de fuga capilar. Las células endoteliales participan de forma activa en esta fase al producir sustancias pro-inflamatorias, libera citoquinas, produce radicales libres, existe daño por isquemia-reperusión y se incrementa la expresión de moléculas de adhesión; todo esto perpetúa la lesión endotelial.

Fase 3

El incremento en la filtración endotelial, coincide con un estado de estasis sanguíneo y aumento en la presión hidrostática, esto como consecuencia de la vasodilatación que se observa por la disminución de las resistencias vasculares periféricas; es posible en esta fase la participación del factor natriurético auricular y las endotelinas.^{1,9-17}

Sin embargo, las alteraciones de permeabilidad observadas en el SRIS no sólo son debidas a problemas endoteliales: las superficies epiteliales, sobre todo a nivel bronquial e intestinal, tienen importante participación, explicada por la presencia de traslocación bacteriana en dichos sitios.^{1,9,38}

HIPERGLICEMIA COMO GENERADORA DE LESIÓN ENDOTELIAL

Los efectos de la hiperglicemia en el desarrollo de SRIS han sido reportados.³⁸⁻⁴⁹ Pei-Ra Ling⁵⁰ en su estudio, encontró que a las 3 h de hiperglicemia severa se presentan datos incipientes de SRIS, ocasionados por el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno por medio de la activación del FN-kB.

La hiperglicemia por sí misma no puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica, pero intensifica la respuesta a factores externos como las endotoxinas.³⁹⁻⁴²

Estos datos nos orientan a sospechar un nivel crítico de glicemia necesaria para iniciar los problemas de óxido-reducción con la generación consecuente de radicales libres. Sin embargo, los niveles de insulina tienen un papel fundamental; se ha demostrado

que cifras de insulina de menos de 45u tienen un impacto limitado en el estrés oxidativo independiente de la cifra de glicemia. Pero cuando existe hiperglicemia e hiperinsulinemia los criterios de inflamación se hacen presentes. Por otro lado, estos efectos inflamatorios son limitados cuando a pesar de existir hiperinsulinemia, las cifras de glicemias son casi normales (es posible que por debajo de 150 mg). El mantener un nivel de glicemia adecuado mediante la administración de insulina según requerimientos parece presentar evidentes ventajas clínicas, además de limitar el estrés oxidativo hepático.³⁹⁻⁵⁰

USO DE PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES DE SEPSIS

Durante los últimos años se ha intentado crear un esquema diagnóstico fiable que nos ayude a diferenciar entre respuesta inflamatoria sistémica originada por problemas sépticos de los no sépticos y con ello racionalizar el uso de antimicrobianos.

Aunque prometedores, el uso de procalcitonina y la proteína C reactiva, aún no se puede decir que sean universalmente aceptados como criterios de infección.^{50,52}

La proteína C reactiva (PCR) es un pentámero con actividades antiinflamatorias de síntesis hepática; además tiene función de opsonizar bacterias, parásitos y hongos. Una vez que se presenta el estímulo, la síntesis se inicia en aproximadamente 4-6 h, doblando su valor aproximadamente cada 8 h, y alcanza su máximo en alrededor de 46-50 h. Una vez suspendido el estímulo de síntesis, sus cifras descienden con una vida media de aproximadamente 19 h. Sin embargo, la especificidad de la PCR para detectar un proceso infeccioso alcanza en el mejor de los casos el 50%, aunque la sensibilidad llega hasta el 91% en algunas series. Esto la hace una prueba con la cual es posible descartar un proceso infeccioso. Tal vez su utilidad sea más de seguimiento del proceso infeccioso, en este caso es posible comprobar varias situaciones.

1. Un patrón de infección simple donde su elevación inicial es seguida de una disminución gradual una vez controlado el proceso infeccioso.
2. Una elevación persistente de las cifras de PCR, que se mantiene hasta eliminar el foco infeccioso, como es el caso de los abscesos.
3. Un proceso infeccioso complicado y no resuelto, donde los niveles se mantienen en elevación constante.

4. Niveles que luego de una disminución inicial se incrementan de nuevo.⁵¹⁻⁶²

La procalcitonina es una proteína glucosilada, producida principalmente en los macrófagos y a nivel hepático, siguiendo la misma vía de síntesis dependiente del factor nuclear kappa-beta; el estímulo principal de producción es un proceso inflamatorio sistémico por medio de la presencia de citocinas, factor de necrosis tumoral, pero sobre todo en respuesta a la presencia de endotoxinas. Una vez presente el estímulo, su síntesis se inicia aproximadamente a las 4 h con un pico a las 6 h y una vida media de 25-30 h, que se incrementa en los casos de falla renal.

La utilidad como marcador de sepsis, continúa siendo controversial; existen reportes de una buena utilidad en procesos no quirúrgicos; en pacientes postoperados o bien traumatológicos la procalcitonina se eleva de forma importante luego del evento durante los siguientes 3 días, por lo que su utilidad durante este tiempo es muy limitada.⁵⁸⁻⁶³

Por otro lado, si se combinan las pruebas, el rendimiento diagnóstico mejora. Si un paciente presenta elevación de PCR y procalcitonina, la posibilidad de que tenga un proceso infeccioso llega a ser de hasta 85%.⁶⁰⁻⁶⁶

En resumen, la procalcitonina tiene un bajo desempeño diagnóstico para diferenciar la presencia de SRIS en pacientes con sepsis de los que tienen SRIS sin una base infecciosa. Actualmente no existe soporte adecuado para usar la procalcitonina para estos fines.⁵⁸⁻⁶⁵

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):S64-S74.
- Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Adv Sepsis* 2001;1:42-48.
- Chopin N. Activated partial thromboplastin time waveform analysis: A new tool to detect infection? *Crit Care Med* 2006;34:1654-60.
- Hennein HA, Ebba H, Rodríguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35.
- Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-S96.
- Shapiro NI, Howell MD, Bates DW et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583-90.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Rangel-Frausto M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-75.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-528.
- Jaimes F, Farbiarz J, Álvarez D et al. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency department. *Crit Care* 2005;9:R150-R156.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-1642.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- Carrillo ER. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2001;15(3):92-5.
- Talan DA. Dear SIRS: It's time to return to sepsis as we have known it. *Ann Emerg Med* 2006;48:591-592.
- Lemieux C, Maliba R, Favier J et al. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood* 2005;105:1523-1530.
- Tsigkos S, Koutsilieris M, Papapetropoulos A. Angiopoietins in angiogenesis and beyond. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:1-9.
- Thurston G, Rudges JS, Ioffe E et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 2000;6:460-3.
- Kim I, Moon SO, Park SK et al. Angiopoietin-1 reduces VEGF-stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ Res* 2001;89:477-9.
- Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-3777.
- Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I et al. Pulmonary endothelium in acute lung injury: From basic science to the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1702-1714.
- Orfanos SE. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: Correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med* 2007;35:199-206.
- Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J et al. Selenium replacement in patients with severe systemic infla-

- mmatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
28. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
 29. Berger MM. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S584-S590.
 30. Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: Evidence and practice. *Nutr Clin Pract* 2006;21:438-49.
 31. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med* 2006;40:398-406.
 32. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG et al. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOX Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65:250-63.
 33. Biesalski HK. Antioxidant therapy in critical care. Is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S577-S583.
 34. Padeh S. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:585-623.
 35. Zeerleder S. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1947-51.
 36. Chello M. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006;34:660-7.
 37. Laufs U, La Fata V, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997;272:31725-9.
 38. Werdan K. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome. The ESSICS study. *Crit Care Med* 2008;36:716-23.
 39. Boden G, Ruiz J, Kim CJ et al. Effects of prolonged glucose infusion on insulin secretion, clearance, and action in normal subjects. *Am J Physiol* 1996;270:E251-E258.
 40. Peiro C, Lafuente N, Matesanz N et al. High glucose induces cell death of cultured human aortic smooth muscle cells through the formation of hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol* 2001;133:967-974.
 41. Yano M, Hasegawa G, Ishii M et al. Short term exposure of high glucose concentration induces generation of reactive oxygen species in endothelial cells: Implication for the oxidative stress associated with postprandial hyperglycemia. *Redox Rep* 2004;9:111-6.
 42. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M et al. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes* 2003;52:1256-64.
 43. Noyman I, Marikovsky M, Sasson S et al. Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells. *Nitric Oxide* 2002;7:187-93.
 44. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624-33.
 45. Lu Y, Wahl LM. Oxidative stress augments the production of matrix metalloproteinase-1, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 through enhancement of NF-kappa B activity in lipopolysaccharide-activated human primary monocytes. *J Immunol* 2005;175: 5423-29.
 46. Ling PR, Smith RJ, Bistran BR. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative response to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Crit Care Med* 2005;33:1084-89.
 47. Li H, Gu Y, Zhang Y et al. High glucose levels down-regulate glucose transporter expression that correlates with increased oxidative stress in placental trophoblast cells *in vitro*. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:75-81.
 48. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047.
 49. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30-34.
 50. Pei-Ra L. Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Crit Care Med* 2007;35:555-60.
 51. Adnet F, Borron SW, Vicaut E et al. Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997;112:466-71.
 52. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
 53. Brunkhorst R. Procalcitonine for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000;26:S199-201.
 54. Lynch J. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001;119:S373-84.
 55. Marshall J. Infection and the host septic response: implication for clinical trials of mediator antagonism. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1994:3-13.
 56. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
 57. Young L. Gram-negative sepsis. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1990:611-36.
 58. Tang BMP. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-17.
 59. Clec'h Ch. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:102-7.
 60. Parillo JE. Mechanisms of disease: Pathogenesis of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:33.
 61. Vincent JL. Procalcitonin: The marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000;28:1226-8.
 62. Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Adv Sepsis* 2001;2:42-8.
 63. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-4.
 64. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23.
 65. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26:S74-S79.
 66. Luzzani A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31: 1737-41.
- Correspondencia:
Dr. Jesús Duarte Mote
Hospital General Dr. Nicolás San Juan
Av. Nicolás San Juan s/n,
Ex Hacienda la Magdalena,
Toluca Estado de México.
Tel. 01 722 2 72 03 06
E-mail: jesudm3@hotmail.com