

Dianas de la respuesta inflamatoria sistémica desde nuevas perspectivas

Targets of the systemic inflammatory response from new perspectives

Teresita Montero González^{1*}

José Hurtado de Mendoza Amat¹

Yamilé Torres Gómez¹

¹Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: teremg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Existen enfermedades que tienen en su sustento, la respuesta inflamatoria, ¿es posible identificar la diana que enmarca el efecto deletéreo de la respuesta inflamatoria?

Objetivo: Analizar las expresiones de la respuesta inflamatoria sistémica y sus consecuencias en la morbilidad y mortalidad.

Métodos: Se realizó una búsqueda, fundamentalmente en SciELO, con las palabras clave: respuesta inflamatoria sistémica, daño múltiple de órganos, respuesta inflamatoria y sus combinaciones; en idioma español. Se presenta una revisión narrativa a partir del análisis de los documentos obtenidos.

Desarrollo: Los mecanismos defensivos de manera no controlada, producen autoagresión del endotelio vascular. La respuesta se acompaña de fallo inmunológico sistémico y disreactividad en la respuesta inflamatoria. La lesión del endotelio vascular, el incremento del consumo de oxígeno, citocinas elevadas en la circulación, activación de la cascada de coagulación y mediadores vasoactivos tienen influencia en esta respuesta. La isquemia intestinal, secundaria al síndrome compartimental abdominal, es causante directa de la translocación bacteriana. La inflamación persistente, asociada a un intenso proceso catabólico conduce a la caquexia y la inmunosupresión.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Conclusión: Son múltiples las dianas que se activan en la respuesta inflamatoria sistémica, que explican su disbalance: la disfunción del endotelio vascular y la microcirculación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, la citoprotección celular. Puede haber un punto de convergencia en la necesidad del diagnóstico temprano de esta respuesta disreactiva y en su intento de modulación oportuna.

Palabras claves: respuesta inflamatoria sistémica; daño múltiple de órganos; respuesta inflamatoria.

ABSTRACT

Introduction: There are diseases that have in their basics, the inflammatory response, is it possible to identify the target that frames the deleterious effect of the inflammatory response?

Objective: To analyze the manifestations of the systemic inflammatory response and its consequences in morbidity and mortality.

Methods: A search was performed, mainly in SciELO, with the key words: systemic inflammatory response, multiple organ damage, inflammatory response and their combinations; in Spanish language. A narrative review is presented based on the analysis of the documents obtained.

Body: The defensive mechanisms in an uncontrolled way, produce self-aggression of the vascular endothelium. The response is accompanied by systemic immune failure and reactivity problems in the inflammatory response. Vascular endothelial injury, increased oxygen consumption, elevated cytokines in the circulation, activation of the coagulation cascade and vasoactive mediators have an influence on this response. Intestinal ischemia, secondary to abdominal compartment syndrome, is a direct cause of bacterial translocation. Persistent inflammation, associated with an intense catabolic process, leads to cachexia and immunosuppression.

Conclusion: There are multiple targets that are activated in the systemic inflammatory response, which explain their imbalance: vascular endothelial dysfunction and microcirculation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, cell cytoprotection. There may be a point of convergence in the need for early diagnosis of this dis-reactive response and in its attempt at timely modulation.

Keywords: systemic inflammatory response; multiple damage of organs; inflammatory response.

Recibido: 07/10/2018

Aprobado: 23/04/2019

INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria es un evento positivo que permite la defensa del organismo del medio circundante. Afirmaba *John Hunter*, anatomista y cirujano escocés (1728-1793): “la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el organismo en que tiene lugar.” Desde la academia, se trasmite a los estudiantes de pregrado que la inflamación es una respuesta del organismo al daño tisular con reacciones vasculares, humorales y celulares en el lugar de la lesión y que sirve para destruir, diluir o tabicar el agente lesivo y las células destruidas lo cual provoca una serie compleja de acontecimientos que, en lo posible, curan y reconstruyen el tejido dañado. Es un proceso único, inmediato y continuo.^(1,2)

En la década del 70, con el desarrollo de la terapia intensiva y la ventilación mecánica asistida, se establece una complicación: se compromete la vida de pacientes, que la medicina intensiva logró resolver en los primeros momentos, se identifica como síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).^(2,3) Para otros autores, la falla múltiple de órganos, caracterizada por la disfunción progresiva, y en ocasiones secuencial, de más de un sistema fisiológico. Puede ser el resultado directo de una lesión conocida (falla primaria) o consecuencia de la respuesta del huésped a una agresión englobada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como una falla secundaria; en ambos casos la lesión puede ser de tipo infeccioso o no.⁽⁴⁾

Con estos criterios, la repuesta inflamatoria, como fuera identificada anteriormente, compromete el efecto “beneficioso” que se le atribuye. La revisión de las bases de datos de autopsias a través del empleo del Sistema automatizado de registro y control en Anatomía patológica (Sarcap) muestra en sus primeras causas de muerte, la bronconeumonía, la sepsis generalizada, entre otras enfermedades que tienen en su sustento la respuesta inflamatoria, como el SDMO, y su expresión morfológica, el daño múltiple de órganos (DMO), ampliamente estudiados por los autores.^(5,6,7,8) Estas evidencias corroboran que la

respuesta inflamatoria tiene espectros necesarios a identificar, sus efectos beneficiosos *versus* la fatalidad de su relación con la muerte de los pacientes.

¿Es posible identificar la diana que enmarca el efecto deletéreo de la respuesta inflamatoria? Analizar las expresiones de la respuesta inflamatoria sistémica y sus consecuencias en la morbilidad y mortalidad, es el propósito del presente artículo.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, a partir de una búsqueda, fundamentalmente en la base de datos SciELO, con las palabras clave: respuesta inflamatoria sistémica, daño múltiple de órganos, respuesta inflamatoria y sus combinaciones; en idioma español.

Se llevó a cabo un análisis documental con los documentos obtenidos.

DESARROLLO

El SIRS refleja la respuesta del organismo humano a la agresión. La respuesta sistémica continua en pacientes con procesos inflamatorios e infecciosos puede resultar en disfunción y falla orgánica múltiple.^(2,9)

La respuesta inflamatoria controlada, de ser regulada adecuadamente, protege a las células de los mediadores y provoca un evidente efecto beneficioso. Cuando estos mecanismos inmunológicos defensivos actúan de manera no armónica, no organizada, no controlada y sí de manera sobrepasada, lejos de producirse la contención y resolución del proceso, se producirá la autoagresión y la autolesión de los endotelios vasculares, por lo tanto, en dependencia de la actividad y dirección de la primera línea de defensa, serán los efectos benéficos o perjudiciales.⁽¹⁰⁾

La respuesta inmunitaria inicial en los procesos sépticos es proinflamatoria; sin embargo, posteriormente, la sepsis se acompaña por un fallo inmunológico sistémico caracterizado principalmente por disminución en la expresión de HLA-DR, así como disminución en el conteo de linfocitos-B y linfocitos T CD4. La

apoptosis de linfocitos, en el caso de persistir la respuesta inflamatoria, es de mal pronóstico al paciente. En el contexto del paciente crítico, se ha observado que la presencia de apoptosis linfocitaria es un factor predictivo de mortalidad, provoca reducción en el número de linfocitos, de las células *Natural Killer* (NK) y la incapacidad de recuperación de la linfopenia. La persistencia de esta respuesta se asoció con mortalidad y la prevención de la disfunción de linfocitos, específicamente, la prevención de la apoptosis después de la sepsis, se ha demostrado que mejora la mortalidad.⁽¹¹⁾

Refieren otros autores que la RIS, forma parte del cuadro inicial y debe recuperarse entre las 24 a 48 horas posteriores al comienzo del tratamiento. El recuento de leucocitos en sangre es uno de los estudios complementarios más utilizados en la medicina actual, forma parte de los elementos que se tienen en cuenta para corroborar el diagnóstico del SRIS. Estudios recientes sobre la relación del recuento leucocitario con el SRIS y sepsis, refieren que se deben tener en cuenta cuando este presenta cifras bajas (leucopenia).⁽¹²⁾

La respuesta inflamatoria procede de la respuesta de los órganos epiteliales. En el DMO, la participación del tejido linfoide se observa en ganglios linfáticos, bazo o en el tejido linfoide asociado a mucosa, con dos variantes de respuestas, una exagerada, presente en las primeras etapas, donde los centros germinales se encuentran expandidos, con incremento en la producción de blastos, en respuesta al factor causal que está actuando sobre el individuo, y contener su efecto dañino. En esta respuesta, se liberan innumerables mediadores y células con la intención de solucionar el descalabro presente, pero se incrementa la liberación de células poco funcionales, hasta mostrar en sus últimas etapas, una depleción linfoide importante, unida a una más difícil respuesta de recuperación del paciente. Es decir, inicialmente se observa una hiperplasia linfoide, con protrusión de la pulpa esplénica, mientras en las últimas etapas (observada en autopsias de fallecidos procedentes de estancia prolongada en las terapias en el intento de prolongarles la vida) se observa una importante depleción de los elementos linfoides en todas sus localizaciones. Es por ello que el término disreactividad explica los eventos dinámicos en la respuesta inflamatoria de estos pacientes.⁽²⁾

El endotelio vascular, es reconocido como el órgano más extenso del organismo humano. Tiene alcanza alrededor de 1500 m² de la superficie corporal, un peso de aproximadamente 1 800 g,⁽¹³⁾ superior al del hígado en condiciones normales, considerado el mayor entre los órganos sólidos. El daño en el endotelio

vascular produce liberación de: citoquinas, TNF α , IL-1 y 6, polimorfonucleares, monocitos, linfocitos, entre otros sistemas celulares de la inflamación, por tanto, existe claro predominio del estado proinflamatorio contra el estado antiinflamatorio.^(1,2)

La microcirculación corresponde a los vasos menores de 100 μm de diámetro, es decir a la red de arteriolas (100-20 μm), capilares (25-5 μm) y vénulas (20-100 μm) que conectan el sistema arterial con el venoso. Tiene el 90 % del endotelio, donde ocurre el intercambio de oxígeno y nutrientes, remoción de CO₂ y otros desechos metabólicos. Además, el endotelio presenta un papel clave en la inflamación y control de la coagulación. Múltiples mecanismos pueden explicar las alteraciones microcirculatorias vistas en la sepsis grave y/o choque séptico.^(13,14)

La disfunción microvascular y el desarrollo de falla orgánica se produce debido a la interacción entre las células circulantes y el endotelio. La llamada disfunción mitocondrial, podría ser responsable de una disminución del flujo sanguíneo microvascular, reflejo de una adaptación a la reducción de las demandas de oxígeno a nivel celular.⁽¹⁴⁾

El conocido síndrome de hiperpermeabilidad capilar (SHC), o enfermedad de *Clarkson*, fue primeramente descrito en 1960. La formación del edema puede ser consecuencia de una alteración en la función de las células endoteliales inducida por las citocinas.⁽¹⁵⁾

El choque es un estado de hipoperfusión tisular, por variadas causas, que puede evolucionar a un SDMO/DMO y a la muerte. En estos cuadros, la microcirculación sufre alteraciones que conducen al daño celular.^(2,16)

Se ha señalado que en la sepsis con poca respuesta terapéutica, se asocia con fallas microcirculatorias y mal pronóstico. Esta condición denominada síndrome de distrés microcirculatorio y mitocondrial (SDMM), tiene como principal característica patogénica, desviar el transporte de oxígeno a los tejidos, ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles (*vide infra*), lo cual resulta en disoxia regional. La hipoxia celular se relaciona con la falla macrocirculatoria, la falla microcirculatoria y la falla mitocondrial o hipoxia citopática, por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa).⁽¹⁴⁾

La disfunción endotelial es la base fisiopatológica de la preclampsia y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la paciente obstétrica.⁽¹⁷⁾

La adhesión y transmigración están determinadas fundamentalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y endotelios, y que los factores quimiotácticos y algunas citoquinas influyen en estos procesos y regulan la expresión de superficie e intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión.^(1,2) Con los cambios vasculares secundarios a una lesión, se activa la cascada de la coagulación, como consecuencia de la lesión endotelial y la exposición del factor tisular (FT), y su interacción con el factor VII de la coagulación (proconvertina). A estos últimos, se les considera la piedra angular de la activación de los procesos coagulatorios. El incremento en consumo de oxígeno (estallido oxidativo) produce especies reactivas del oxígeno (radicales libres) con efectos antimicrobianos, los cuales son tóxicos, tanto para el agente patógeno como para la propia célula. Secundario a una lesión tisular se desencadenan reacciones químicas y celulares en el área dañada, con potentes cambios vasculares (vasodilatación, incremento de la permeabilidad), que resultan en un aumento del exudado; estos acontecimientos están regulados exclusivamente por mediadores químicos (principalmente histamina, leucotrienos, interleucinas (IL)-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)). De los mediadores químicos, la IL-1 y el TNF tienen gran relevancia al provocar las reacciones de fase aguda, efectos endoteliales, sobre los fibroblastos y los leucocitos.⁽¹⁸⁾

En otro contexto, se describe el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Descrito por *Romero* y otros en 1997, en el feto de una gestante con trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas ovulares. Hoy se acepta en cualquier momento de la gestación, como una condición clínica del feto caracterizada por la presencia intraútero de una reacción inflamatoria sistémica secundaria a la activación de inmunidad innata fetal, que se expresa bioquímicamente por el incremento en la concentración plasmática fetal de IL-6 superior a 11 mg/ml, obtenida mediante cordocentesis. Durante la vida intrauterina, varios mecanismos determinan la respuesta inflamatoria fetal, entre ellos: la delección clonal de linfocitos T en el timo; la inactivación funcional con la actividad de células funcionales reguladoras en el timo y órganos linfoides secundarios.⁽¹⁹⁾

La sepsis está asociada con el incremento de citocinas elevadas en la circulación, la activación de la cascada de coagulación y mediadores vasoactivos como óxido nítrico (NO), bradicinina y factor activador de plaquetas (PAF). Las citocinas elevadas pueden causar falla miocárdica, alteración del uso de oxígeno intracelular y disfunción metabólica como resistencia a la insulina o hiperglicemia. El

incremento en la producción de NO y sus metabolitos produce vasodilatación periférica con disminución de la resistencia vascular e hipotensión. El NO genera especies reactivas del nitrógeno con lesión pulmonar aguda, y daño endotelial. La activación inapropiada de la cascada de coagulación precipita la trombosis microvascular y puede contribuir a hipoperfusión tisular.^(20,21)

En el hígado, la isquemia y el efecto de los mediadores provoca en los canalículos biliares, desaparición de las vellosidades, lo cual conduce a hipoperfusión, exfoliación endotelial, apoptosis de hepatocitos y esteatosis, cambios observados en una investigación sobre los efectos de la sepsis en el daño hepático, como parte del SDMO. El daño hepático por sepsis es frecuente y se relaciona con el DMO.^(22,23)

La disoxia (alteraciones en el consumo de oxígeno pese a un aporte adecuado) es un estado característico de pacientes con sepsis. Alteraciones en el metabolismo del oxígeno, afectan el índice de producción de energía. La mitocondria es el principal organelo intracelular en la producción de energía, donde tiene lugar el metabolismo del oxígeno, a través de la cadena respiratoria y el transporte de electrones entre el oxígeno y los diferentes tipos de citocromos.⁽¹⁾ La producción de energía a nivel mitocondrial, la disoxia y la disfunción orgánica, constituyen un estado de adaptación de la mitocondria, insertado en el criterio de “hibernación mitocondrial”, en el cual la función de los órganos se sacrifica tratando de conservar íntegra su estructura. Durante los estados de hipoperfusión, el aporte de oxígeno se ve comprometido, los órganos que se afectan en primera instancia son los que tienen una tasa metabólica más alta, lo cual puede provocar la disfunción orgánica. Si la lesión mitocondrial y la disminución de energía persisten, la capacidad de recuperación de la función mitocondrial estaría seriamente dañada, lo que culmina en la evolución a un estado de franca insuficiencia orgánica y en la muerte del paciente.⁽²⁴⁾

El SDMO incluye una serie de fallas de órganos, en cadena, que suelen iniciarse por la insuficiencia respiratoria aguda; este constituye un cuadro de alta mortalidad (entre 26 y 98 %), en dependencia del número de órganos dañados, de la gravedad de la afectación y de su duración.⁽²⁵⁾

Durante el SRIS se incrementa la actividad de mediadores. En las últimas dos décadas, existen evidencias de marcadores sistémicos bien conocidos como la proteína C reactiva, (PCR), amiloide A, IL-6, metalo proteasas de la matriz y otros marcadores del SRIS. Los macrófagos activados son la principal fuente de citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α . La activación de los macrófagos por interferón (INF)- γ está relacionada con la activación de células T que se acompaña con la liberación de 2-amino-4-oxo-6

(d-erythro-1,2,3 trihydroxypropyl)-dihydropteridine(d-erythro-neopterin). Por lo tanto, la producción de neopterin se vincula con la activación del sistema inmune celular. La función biológica del neopterin se asocia con la síntesis del NO y la formación de metabolitos reactivos del oxígeno. El incremento de su concentración promueve el daño endotelial inflamatorio y el riesgo de complicaciones sépticas. El neopterin puede considerarse como la representación del macrófago activado y promotor del estrés oxidativo, es decir un marcador para la intervención en pacientes de las terapias, según criterios de *Gil Gómez* y otros.⁽²⁶⁾

La citoprotección celular epitelial puede ser importante para restablecer la función de los órganos. En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en Cuba, se produce desde 1988 el factor de crecimiento epidérmico recombinante, (*Epidermal Growth Factor* –EGF), conocido internacionalmente. Es una mezcla de 51 isoformas y 52 aminoácidos. Los autores tienen la experiencia del estudio del DMO en un modelo experimental de ratón quemado, a los que se aplicó el EGF por su conocido efecto citoprotector, con resultados muy favorables, en la vitalidad de los animales, la histopatología, y la respuesta al estrés oxidativo.⁽²⁷⁾ El efecto renoprotector del EGF ha sido estudiado en modelos de necrosis tubular aguda y en diferentes modelos de isquemia-reperfusión. El daño atenuado al tejido epitelial y la resistencia al daño renal agudo han sido corroborados, sustentado en el rol del receptor del EGF.⁽²⁸⁾

En los últimos años, se encuentran en la literatura, referencias al síndrome compartimental abdominal (SCA), definido como las múltiples consecuencias fisiológicas por la elevación de la presión intraabdominal (PIA), con manifestaciones en los sistemas respiratorio, renal, metabólico e incluso neurológico, que puede conducir al SDMO y la muerte. Las causas de estos cambios se relacionan primariamente con los fenómenos físicos ejercidos por el aumento de la presión en el compartimiento cerrado del abdomen. Sin embargo, más importante es la liberación de sustancias al torrente sanguíneo producto de esta agresión, las cuales complican indiscutiblemente la evolución. La isquemia intestinal, secundaria al SCA, es causa directa de la translocación bacteriana, que provoca la liberación de mediadores promotores del SRIS. El TNF- α y la IL-6 están entre las principales citoquinas de potente acción proinflamatoria. La reducción del flujo portal y de la arteria hepática, tronco celíaco y arteria mesentérica superior, altera la función mitocondrial y reduce el flujo vascular en la mucosa intestinal y, en consecuencia, el llamado “síndrome de distrés intestinal agudo”, forma de disfunción del tracto

gastrointestinal. Se pierde la función de barrera del intestino, se facilita la translocación bacteriana o sus endotoxinas, se activan las cascadas inflamatorias responsables del síndrome de hiperpermeabilidad capilar, de la alteración de la función mitocondrial, la apoptosis y la muerte celular. Estos efectos generan mediadores inflamatorios que conducen a la fase tardía del SDMO, dígame: segundo golpe.^(29,30,31)

La elevada morbimortalidad del SDMO y su costo asistencial es conocida, por ello su detección temprana y prevención son elementos primordiales. El trauma condiciona una respuesta inflamatoria sistémica inicial, que en el tiempo se extiende a una inflamación persistente, asociada a un intenso proceso catabólico que conduce a la caquexia y a la inmunosupresión, expresada morfológicamente en la depleción linfocítica y en la respuesta disreactiva de las células de la respuesta inflamatoria.⁽³²⁾

Los pacientes con SRIS requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos por la frecuencia que evoluciona hacia la disfunción múltiple de órganos. Un sistema de vigilancia con elevada sensibilidad, remisión oportuna de los casos a estas unidades, evitaría considerables defunciones. Cuando el sistema de vigilancia funciona adecuadamente, los pacientes deben ingresar en los primeros estadios, ante cualquier síntoma o signo de enfermedad.⁽³³⁾ La evidencia del comportamiento del efecto de estas complicaciones, a través del SIRS mantenido durante más de 48 horas, se asocia con marcadores de gravedad y mortalidad.⁽³⁴⁾

El reconocimiento precoz de esta disfunción permitiría una resucitación orientada a la normalización de las alteraciones y así, mejorar la supervivencia de los pacientes sépticos.^(2,14) Lograr hacer medicina preventiva, guiada e integradora en cada una de las unidades de pacientes críticos, debe ser objetivo primordial para el éxito terapéutico.⁽¹³⁾

Son múltiples las dianas que se activan en la respuesta inflamatoria sistémica, por diversos mecanismos, con diferentes formas de manifestarse que explican el desbalance de esta respuesta, la disfunción del endotelio vascular y la microcirculación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, la citoprotección celular. Puede haber un punto de convergencia en la necesidad del diagnóstico temprano de esta respuesta disreactiva y en su intento de modulación oportuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V. Patología General. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N y Aster JC. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8va ed. Barcelona: Elsevier Saunder; 2010: p. 3-183.
2. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Cabrera Rosell P. Daño múltiple de órganos: Morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. Rev Cub Med Mil. 2001 Dic [acceso: 07/07/2018]; 30(Suppl 5):77-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500013&Ing=es
3. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J. Preguntas y respuestas sobre el Daño Múltiple de Órganos: Reflexiones acerca de la temática. Rev Cub Med Mil. 2010 Mar [acceso: 07/07/2018]; 39(1):44-56. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572010000100006&Ing=es
4. Morlans Hernández K, Santos Gracia J, González-Prendes Álvarez C, Rodríguez Salgueiro F, García Mendive B, Saíenz H. Falla orgánica múltiple: acercamiento al tema. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2014 [acceso: 07/07/2018]; 13(1):61-71. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/446/382>
5. Hurtado de Mendoza Amat J, Álvarez Santana R, Jiménez López A, Fernández Pérez L. El SARCAP, sistema automatizado de registro y control de anatomía patológica. Rev Cubana Med Mil. 1995 [acceso: 12/05/2017];24(2):123-30. Disponible en: <http://www.uninet.edu/conganat/IICVHAP/comunicaciones/103/Sarcap.doc>
6. Hurtado de Mendoza Amat J, Montero González T, Walwyn Salas V, Álvarez Santana R. El daño multiorgánico en autopsias realizadas en Cuba en 1994. Rev Cub Med Mil. 1997 Jun [acceso: 07/07/2018]; 26(1): 19-29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65571997000100003&Ing=es
7. Cabrera Rosell P, Hurtado de Mendoza Amat J, Montero González T, Álvarez Santana R. Situación del daño múltiple de órganos en Cuba: utilización del SARCAP. Rev Cubana Invest Bioméd. 2003 Sep [acceso: 07/07/2018]; 22(3):155-163. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300003&Ing=es

8. Hurtado de Mendoza Amat J. La Autopsia. Garantía de calidad en la Medicina. [tesis doctoral]. La Habana: HMC “Dr. Luís Díaz Soto”; 2005[acceso: 12/01/2018]. Disponible en:
http://www.sld.cu/galerias/pdf/soporte/ftp/la_autopsia_garantia_de_calidad_en_la_medicina.pdf
9. Beltrán S Marcelo, Barrera C Rodrigo, Díaz J Ramón, Jaramillo R L, Larraín T Cristóbal, Valenzuela V Catalina. Progresión de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con apendicitis. Rev Chil Cir. 2014 [acceso: 12/07/2018]; 66(4):333-340. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262014000400007>
10. Martínez Rodríguez I, Rojas Borroto C, Calero Pérez Y, Fleites Reyes L, Barrios Cruz Y, Cárdenas Rodríguez Y. Esteroides en sepsis grave y shock séptico. Aspectos polémicos Steroids in severe sepsis and septic shock. Controversial aspects. MediCiego. 2014 [acceso: 12/07/2018]; 20(2):[aprox. 26 p.]. Disponible en:
<http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/174/1492>
11. Muñoz Ramírez MR, Chávez Pérez CE, Aguilar Ríos LA, Campos Díaz JA, Sánchez Nava VM. Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico. Rev. Asoc. Mex. Med .Crit y Ter. Intensiva. 2014 [acceso: 12/07/2018];28(2):91-4. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2014/ti142e.pdf>
12. Martínez-Barreto E, González-León A, Suarez-Suri R. Factores previos asociados a disfunción orgánica múltiple en adultos quemados de gravedad. Medisur. 2015 [acceso: 12/07/2018]; 13(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2380/1696>
13. Valdés Suárez O. ¿Puede ser prevenida la disfunción endotelial en el paciente crítico? Rev Cub Med Int Emerg. 2015 [acceso: 12/07/2018]; 14(4):82-9. [aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/119/html_35
14. Donoso FA, Arriagada SD, Cruces RP, Díaz RF. La microcirculación en el paciente crítico: Parte I: generalidades y fisiología en el paciente séptico. Rev. chil. pediatr. 2013 [acceso: 07/07/2018]; 84(1): 83-92. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062013000100011&lng=es

15. Val-Flores LS, Fior A, Santos A, Reis L, Bento L. Será choque séptico? Un caso raro de choque distributivo. Rev. bras. ter. intensiva. 2014 Dic [acceso: 12/07/2018]; 26(4):416-420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20140064>
16. García Balmaseda A, Miranda Pérez Y, Breijo Puentes A, Ramos Rodríguez E, Álvarez Dubé E. Marcadores de hipoperfusión tisular y su relación con la mortalidad en pacientes con shock séptico. Rev Ciencias Médicas. 2015 Dic [acceso: 16/07/2018]; 19(6):1075-83. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000600012&lng=es
17. Serrano Berrones MA, Centeno Durán G. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en la paciente obstétrica. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2014;82:257-60.
18. Pérez Ponce L, Barletta Farías R, Castro Vega G, Barletta Farías J, Castillo Franco F, Barletta del Castillo J. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome compartimental abdominal. Revista Finlay. 2018 [acceso: 16/07/2018]; 8(1):[aprox. 12p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/587/1625>
19. Armas López M, Fernández Falcón L, Elías Armas K, Lobaina Raymond G, García Rivera N. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y morbilidad neonatal. Rev. inf. cient. 2017 [acceso: 16/07/2018];96(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/39/85>
20. Recio Fernando I, Pérez Castro y Vázquez JA, Avelleyra Calderón MK. Revisión de las bases fisiopatológicas de la inflamación. REVISTA CONAMED. 2017 [acceso: 16/07/2018]; 22(1):48-51. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2017/con171j.pdf>
21. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay. 2015[acceso: 16/07/2018]; 5(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329/1381>
22. Rodríguez Rueda JM, Montero González T, Ygualada Correa YP, Consuegra Carvajal AN. Estudio anatomopatológico del hígado en 200 fallecidos con sepsis grave y grave de alto riesgo. Acta Médica del Centro. 2016 [acceso: 16/07/2018]; 10(1):9-16. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/indexphp/amc/article/view/329/484>

23. Rodríguez Rueda JM, Montero González T, Ygualada Correa YP, Consuegra Carvajal AN. Daño hepático, relación con el daño múltiple de órganos en 1 143 fallecidos con sepsis. Acta Médica del Centro. 2016 [acceso: 16/07/2018]; 10(2):17-22. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/438/634>
24. Duarte Mote J, Domínguez HI, Vega HC, Lee Eng CV, Romero FS, Espinosa LR, Sánchez RG. Disfunción mitocondrial como explicación del síndrome de disfunción orgánica múltiple en la sepsis. Med Int Mex. 2013;29:504-12.
25. Olivares Louhau EM, Sánchez Figueroa B, Bonne Falcón D, Costafreda Vásquez M, Dembelé B. Características clinicoepidemiológicas de niños con quemaduras y evolución hacia el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. MEDISAN. 2017 Dic [acceso: 07/07/2018]; 21(12): 3324-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001200006&lng=es
26. Gil Gómez R, Blasco Alonso J, Sánchez Yáñez P, Rosa Camacho V, Milano G. Niveles de neopterinina y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticos pediátricos. An Pediatr (Barc). 2017 [acceso: 07/07/2018];87:343-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540331730036X>
27. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, García Piñeiro JC, Llopiz Janer NA, Menéndez Cepero S, Berlanga Acosta J. Estrés oxidativo en un modelo de ratón quemado tratado con Aloe b, ozono y factor de crecimiento epidérmico. Rev Cub Med Mil. 2006 Sep [acceso: 07/07/2018]; 35(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572006000300007&lng=es
28. Núñez Cairo CR. Reno protective and reno-restorative effect of the Epidermal Growth Factor in the biomodel of Chronic Renal Failure. Rev haban cienc méd. 2014 [acceso: 12/08/2018]; 16(7):1032-43. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2333/2017>
29. Lombardo Vaillant AI, Montero González T, Nodarse Hernández R. Translocación bacteriana en el paciente politraumatizado. Rev Cub Med Mil. 2000 Ago [acceso: 07/07/2018]; 29(2):127-133. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000200009&lng=es

30. Núñez Martínez JF, Almeida Alfonso MH, Gómez Castellanos R, Madruga Vásquez C, Jorriñ Brito Y, Flores González I. Determinación de la presión intraabdominal en la evolución postoperatoria de la cirugía abdominal. *Rev Cubana Med Int Emerg*. 2014 [acceso: 12/08/2018]; 13(4):440-52. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/51/122>
31. Montero González T, de Mendoza Amat JH, Salas Verónica W, Iglesias Duquesne MM. Morfología de las autopsias con traumatismos. *Rev Cub Med Mil*. 2012 Mar [acceso: 12/08/2018]; 41(1):58-65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000100008&lng=es
32. Long K, Woodward J, Procter L, Ward M, Meier C, Williams D, Bernard A. In vitro transfusion red blood cells results in decreased cytokine production by human T cells. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(2):198-201.
33. Miranda Quintana OM, Gómez Nidia E, Venegas Lobato M, Ferrer Martín Y. Sistema de vigilancia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Una herramienta para la prevención. *MEDICIEGO*. 2014 [acceso: 16/07/2018]; 20(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/137/487>
34. Cubas S, Varela M, Noria A, Ibarra S, Martínez J P, González F, et al. SIRS como predictor de severidad en la pancreatitis aguda. *Rev. Méd. Urug*. 2017 Sep [acceso: 16/07/2018];33(3): 26-37. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902017000300026&lng=es

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.