

Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores

A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS*, J. LÓPEZ MARTÍNEZ** Y M. SÁNCHEZ CASTILLA***

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz.

**Unidad de Cuidados Intensivos y

***Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción. Se efectúa una revisión de las características y significado de la respuesta inflamatoria. Se describen las reacciones programadas que se desencadenan cuando la respuesta inflamatoria se generaliza y se analizan los mecanismos de puesta en marcha y finalización del proceso.

Material. Revisión bibliográfica de los estudios recogidos en Medline.

Resumen de la revisión. Tras la agresión se desencadena una serie de respuestas orgánicas programadas que tienden a limitar el cuadro inflamatorio. La pérdida del control local induce una respuesta inflamatoria generalizada, rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. Si esta respuesta inflamatoria no es adecuadamente modulada, se origina un síndrome inflamatorio sistémico, que puede alterar el metabolismo intermediario y el funcionamiento de los diferentes órganos. Se describe el complejo entramado de los mediadores de la inflamación, así como sus relaciones con la respuesta neuroendocrina y con la respuesta de fase aguda. Se pasa revista a los mecanismos que ponen en marcha la respuesta inflamatoria y a los sistemas orgánicos establecidos para su modulación o contrarregulación. Se concluye en la necesidad de sistematizar el

estudio de las diferentes respuestas a la inflamación, con fines pronósticos y terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: inflamación, SIRS, citocinas, mediadores inflamatorios.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE: PATHOPHYSIOLOGY AND MEDIATORS

Introduction. Inflammatory response characteristics and significance are reviewed. The programmed reactions which are displayed when the reactions is widespread and those mechanisms involved in its onset and ending are analysed.

Methods. Systematic review of Medline's bibliography.

Review's summary. When injury ensues, there are several programmed reactions displayed which tend to restrict the inflammatory reaction. When local control is overwhelmed, a quick and generalized reaction promoted by the joint activation of phagocytes and endothelial cells and under humoral and cellular control (complement, cytokines, clotting and fibrinolysis) takes place. As long as this inflammatory reaction is not adequately suppressed, a systemic inflammatory syndrome ensues which may disturb the intermediate metabolism and several organ function. Inflammatory mediators are described, as well as their role in the neuroendocrine and in the acute phase reaction. Mechanisms involved in the onset of the inflammatory reaction and its up or downregulation are reviewed. To sum up, we stress the need of systematic approaches to study the different reactions to inflammation if we try to achieve improvements in prognosis and therapy.

Correspondencia: Dr. A. García de Lorenzo y Mateos.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261.
28046 Madrid.

Manuscrito aceptado el 5-III-2000.

KEY WORDS: *Inflammation, SIRS, citokines, inflammatory mediators.*

(Med Intensiva 2000; 24: 353-360)

INTRODUCCIÓN

Ante una agresión de cualquier etiología, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida.

La inflamación localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactivada condiciona una respuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS. Una vez iniciada la respuesta inflamatoria se ponen en marcha mecanismos compensadores concertados y la evolución (resolución, síndrome de disfunción multiorgánica [SDMO] o muerte) depende del balance entre el SIRS y estos mecanismos.

En el paciente crítico, la incidencia de SIRS es alta (68%) y puede evolucionar hacia el SDMO/FMO, pudiéndose estratificar su riesgo con criterios de isogravedad tipo APACHE II, MPM¹ o ISS (*Injury Severity Score*).

El SDMO es la consecuencia deletérea del SIRS y puede definirse como el fallo para mantener la homeostasis sin intervención. El SDMO primario es resultado directo de la agresión, mientras que el SDMO secundario es consecuencia de la respuesta del huésped, independiente de la agresión.

La incidencia de SDMO es variable según la etiología del SIRS. Casi todos los pacientes sépticos desarrollan disfunción de un sistema orgánico, pero el SDMO sólo aparece en el 30% de los pacientes con sepsis o traumatismo, en el 24% de las pancreatitis agudas y en el 40% de los quemados críticos.

El SIRS es una reacción inflamatoria anormal y generalizada que afecta a órganos a distancia de la agresión inicial. Su etiología más frecuente es la sepsis y, basándose en su fisiopatología se han propuesto diversas terapias innovadoras². A pesar de su adecuado diseño, los diferentes ensayos clínicos en sépticos han obtenido resultados ambiguos, peligrosos o negativos³, y no han conseguido mejorar, hasta la fecha, la evolución de la sepsis o del SIRS⁴. La eficacia de ciertos agentes a nivel celular o en modelos animales no ha podido confirmarse en estudios clínicos. Se hace necesario un mayor conocimiento de las respuestas compensadoras antiinflamatorias y de las respuestas mixtas pro y anti inflamatorias.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

La defensa natural del organismo se basa en tres elementos: barrera externa, sistemas inespecíficos, y respuestas antígeno-específicas. La inflamación es

la respuesta inicial e inespecífica del organismo ante estímulos mecánicos, químicos o microbianos. Es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. Es una respuesta beneficiosa si el proceso inflamatorio mantiene un equilibrio entre células y mediadores.

Aparece vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación/adhesión celular e hipercoagulabilidad. La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad microvascular en el lugar de la inflamación aumentan la disponibilidad local de nutrientes y de oxígeno, produciendo calor, hinchazón y edema tisular. Los cambios hemodinámicos producen los cuatro síntomas clásicos asociados a la inflamación local: rubor (eritema), tumor (edema), calor y dolor.

La respuesta a la agresión induce cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del gasto cardíaco) y neuroendocrinos⁵ (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina). Existe atrapamiento de líquidos debido al tercer espacio, e incremento del consumo de oxígeno. La diferencia en la concentración arteriovenosa de oxígeno se mantiene en rangos normales por la adaptación del aporte de oxígeno (DO₂) pero, si aparece deuda de oxígeno, el organismo adopta rápidamente la vía anaerobia. Asociado al aumento en las necesidades metabólicas, se comprueba una caída en las resistencias vasculares sistémicas. Si no aparece una segunda agresión estas alteraciones fisiológicas locales y sistémicas persisten de tres a cinco días y desaparecen en siete-diez días, con reducción clínica del tercer espacio, aumento de la diuresis y normalización del pulso y de la temperatura⁶.

En ocasiones, la intensidad o la repetición de la agresión provocan la pérdida del control local o la activación de unos mecanismos de respuesta que están habitualmente quiescentes y que sobrepasan los sistemas de control, con una reacción sistémica exagerada que se denomina SIRS. Puede desencadenarse por una infección (virus, bacterias, protozoos y hongos) o por una causa no infecciosa (traumatismo, reacciones autoinmunes, cirrosis o pancreatitis).

Bone⁷, en 1996, describe tres fases en el desarrollo del SIRS (fig. 1). En la fase I, como respuesta a la agresión, se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema retículoendotelial. En la fase II, se liberan pequeñas cantidades de citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento. Se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece,

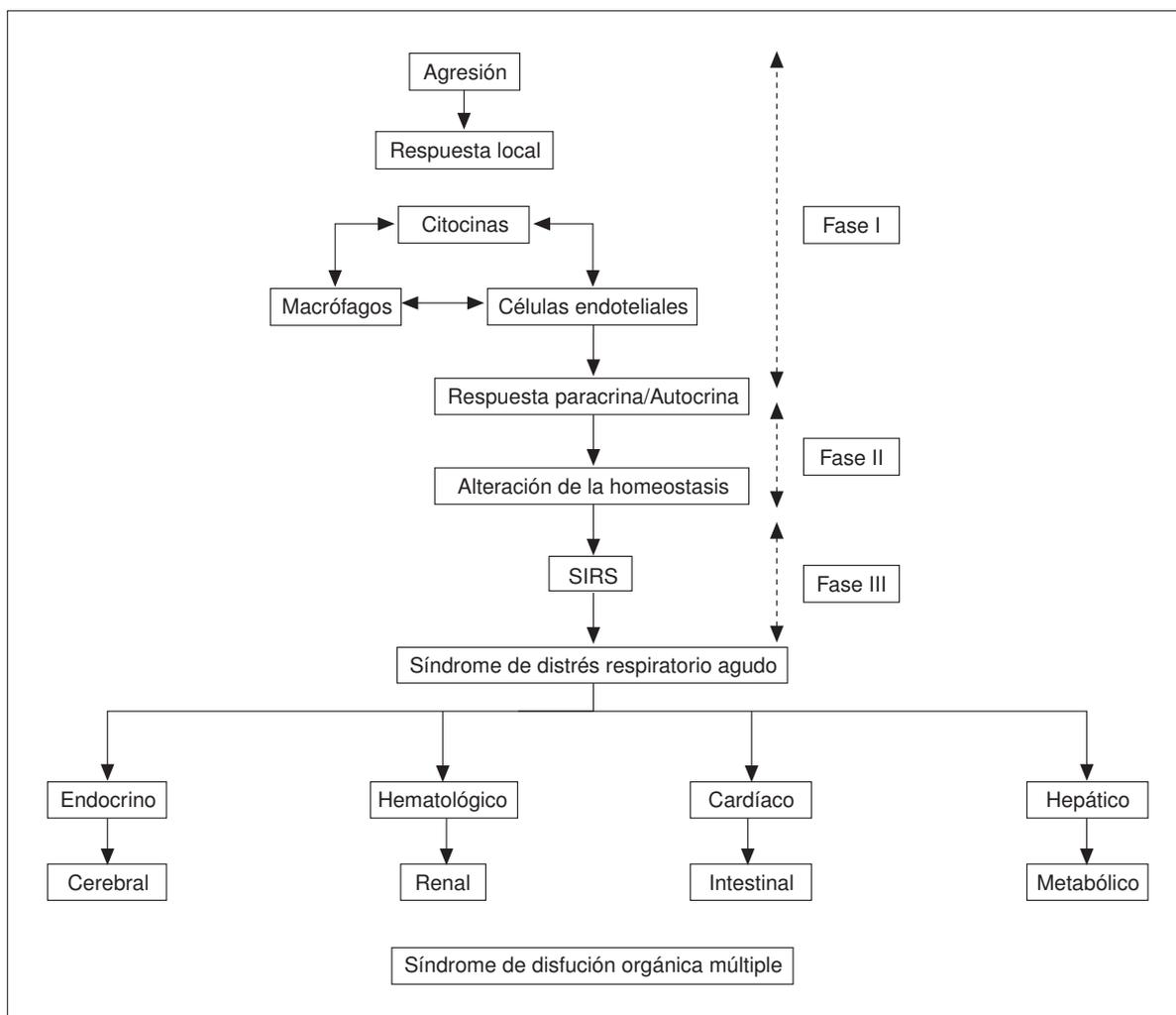


Fig. 1. Fases evolutivas de los procesos inflamatorios. En una primera fase se produce la activación de las células inflamatorias y la liberación de sus mediadores. Si el síndrome inflamatorio progresa, se inicia una segunda fase con activación de sistemas endocrino, autocrino y paracrino que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La desfavorable evolución de este síndrome da lugar a una tercera fase de disfunción y fallo orgánico múltiple. La aparición de distrés respiratorio agudo suele marcar el inicio de esta cascada de fracasos orgánicos.

aparece la fase III o reacción sistémica masiva. Las citocinas activan numerosas cascadas humerales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes.

INFLAMACIÓN AGUDA. MECANISMO DE PUESTA EN MARCHA Y FINALIZACIÓN

La inflamación aguda es un proceso que interesa al tejido conectivo, a los vasos, y a los leucocitos de la línea mieloide no involucrados en la inmunidad específica.

Según Metchnikoff⁸ la inflamación es una reacción local, frecuentemente beneficiosa, de los tejidos vivos frente a la sustancia irritante. Esta reacción está principalmente producida por la actividad

fagocítica de las células mesodérmicas. Sin embargo, en esta reacción pueden participar no sólo los cambios en el sistema vascular sino también la acción química del plasma sanguíneo y de los fluidos tisulares en la licuefacción y disolución de los agentes irritantes.

Esta definición, publicada en 1892, puede ser empleada –palabra por palabra– en el momento actual. Metchnikoff consigue reconocer los elementos mayores de la inflamación y su naturaleza beneficiosa porque valora el proceso desde una perspectiva de comparación biológica. Sus observaciones le condujeron a la conclusión de que el fenómeno vascular era secundario a la reacción de los fagocitos, en términos evolutivos y patogénicos.

Actualmente, Slejelid y Plytycz⁹ describen la inflamación como un prototipo. El primer cambio observado en los tejidos del huésped es la aparición de

una nueva categoría de moléculas (moléculas de adhesión) en la membrana plasmática de los pequeños vasos endoteliales. Esas moléculas intercelulares de adhesión (ICAM) y las moléculas de adhesión del endotelio leucocitario (ELAM), son inducidas por las citocinas proinflamatorias y funcionan como receptores para los correspondientes ligandos de los leucocitos circulantes, particularmente los granulocitos¹⁰.

La trombina, la interleucina (IL)-1 o el factor de necrosis tumoral (TNF- α), inducen primero a P-selectina (también llamada GMP-140 o CD62), y posteriormente la E-selectina (ELAM-1) y la ICAM-1, estas últimas inducidas únicamente por la IL-1 y el TNF. La expresión de estas dos moléculas de la membrana endotelial favorece la unión de los granulocitos al endotelio, haciéndole rodar por su superficie. La unión entre el endotelio y los leucocitos está forzada por la interacción entre las integrinas heterodímeros CD11/CD18 (inducidos por la IL-8) sobre una de las superficies y la del ICAM-1 sobre la otra.

Los tejidos inflamados producen diversas sustancias quimiotácticas. Entre ellas destacan el factor C5_a, el leucotrieno B₄, el factor de agregación plaquetar (PAF) y los péptidos bacterianos formilados.

Los granulocitos inician rápidamente la fagocitosis de bacterias y de detritus tisulares, y sus restos necrosados, junto a las bacterias y detritus, forman la sustancia denominada pus. Los pequeños vasos se dilatan con aumento de la permeabilidad, siendo estos cambios vasculares secundarios a la acción de los leucocitos, con depleción de granulocitos circulantes. Los cambios estructurales y la dilatación de los pequeños vasos permiten la salida de las proteínas plasmáticas induciendo, entre otros efectos, activación del complemento y de la coagulación, con producción secundaria de cininas y activación plaquetaria.

Si la evaluación es favorable, los macrófagos derivados de los monocitos engloban y disuelven las bacterias muertas, los leucocitos y los detritus tisulares. Los factores locales de crecimiento sustituyen las células dañadas del tejido conectivo y de la matriz extracelular, retornando los tejidos en su conjunto a su composición y morfología originales (fig. 2).

Se están investigando los mecanismos que inician este proceso y cuál es la primera señal que induce a las células endoteliales a producir moléculas de adhesión y conduce a los fagocitos al espacio extravascular. Existen dos posibilidades:

1. Un efecto directo del agente inflamatorio sobre los vasos sanguíneos.

2. Activación de las células normales del tejido conectivo por factores irritativos y producción de sustancias estimuladoras (mediadores).

Analizando la primera posibilidad, no se ha demostrado ninguna acción directa de las bacterias, o de sus productos, sobre los capilares en la inducción de las moléculas de adhesión. Los productos microbianos pueden atraer químicamente a los gra-

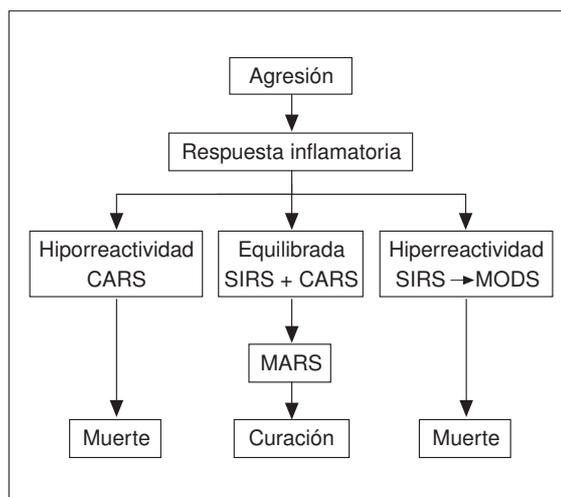


Fig. 2. Respuesta inflamatoria local normal. Aunque se representa de forma secuencial, una vez desencadenada la reacción inflamatoria varios procesos pueden actuar de forma simultánea.

nulocitos, pero este efecto sólo aparece cuando los leucocitos se han unido al endotelio del área inflamada. Esto nos conduce a la segunda posibilidad. Las moléculas endoteliales de adhesión tipo ELAM e ICAM son inducidas por las citocinas (IL-1 y TNF). Se ha demostrado que algunas células del tejido conectivo normal pueden reaccionar con el agente agresor, liberando cantidades significativas de citocinas; entre ellas las células endoteliales del tejido conectivo, los fibroblastos, los macrófagos y los mastocitos.

Aunque *in vitro* el endotelio puede producir IL-1 e IL-6, es difícil que la primera señal se origine en dicho endotelio, al producirse la inflamación como resultado de infección o daño en los tejidos extravasculares. Los fibroblastos no producen IL-1 y TNF en cantidades significativas al ser estimulados, lo que involucra a los mastocitos y los macrófagos. Los primeros contienen en sus gránulos, TNF y otras citocinas que son liberadas tras estímulos inmunológicos e inespecíficos. No se ha demostrado la activación de los mastocitos por los microbios o sus productores, pero el estrés mecánico y otros estímulos inespecíficos pueden causar su degranulación. Aunque los mastocitos no sean muy abundantes en algunos tejidos, actúan significativamente en los primeros estadios de la inflamación. Los macrófagos, muy ubicuos en el organismo, son los principales productores de IL-1 y TNF¹¹. Los agentes infecciosos activan a los macrófagos del tejido conectivo para producir y liberar citocinas e inducir los cambios endoteliales que favorecen la marginación, detención y diapédesis de los leucocitos¹².

Las toxinas microbianas desempeñan un importante papel, actuando como superantígenos y causando una activación masiva, inespecífica e incontrolada del sistema inmune. Los superantígenos son

estructuras microbianas capaces de activar un gran número de linfocitos T, independientemente de su clase (CD4 y CD8) y de su especificidad antigénica. Algunas de las sustancias que funcionan como superantígenos en la fase inicial de la activación dan lugar al proceso inflamatorio ya que los linfocitos Th1, activados tanto fisiológicamente como por sueroantígenos, producen mediadores de la inflamación inmune similares a los del shock séptico endotóxico convencional¹³.

Aunque actualmente se dispone de abundante información sobre las fase precoces de la agresión, no existen descripciones fiables de las fases tardías del proceso inflamatorio agudo. La mayoría de los estudios contemplan los mecanismos patogénicos de iniciación y propagación de la respuesta inflamatoria, sin profundizar en su limitación y resolución. Muchas citocinas y especies de ARN implicadas en la inflamación aguda tienen una vida media corta y el proceso puede finalizar simplemente por agotamiento de los mecanismos iniciadores. Además, existen antagonistas naturales de las citocinas de alarma, como el IL-1 Ra (receptor antagonista) y los receptores solubles de TNF (TNF Rs I y II). Estos receptores solubles se elevan en las situaciones de agresión¹⁴ y se ligan a las citocinas específicas evitando su unión a los receptores celulares. La producción de IL-1 y de IL-2 Ra está regulada de forma diferente, aunque la misma célula pueda sintetizar ambas citocinas. Otras citocinas intervienen en el balance entre la IL-1 y la IL-1 Ra; la IL-4, el factor- β de crecimiento y la IL-10 incrementan la síntesis de IL-1 Ra y deprimen la síntesis de IL-1. La IL-4 induce infrarregulación del TNF y de la IL-1, y suprarregulación de la IL-1 Ra y de la VCAM (molécula endotelial de adhesión para los monocitos); además, media el cambio a la última fase de la inflamación en la cual predominan los monocitos sanguíneos. Por otra parte, la IL-4 favorece la apoptosis de los monocitos, reduciendo el número de éstos en el tejido inflamado. La IL-10 producida por los linfocitos Th2, monocitos, macrófagos y células B, inhibe la síntesis por el monocito/macrófago de IL-1, TNF, IL-6, IL-8 y del factor estimulador de colonias (CSF), al tiempo que suprarregula la IL-1 Ra. La IL-4 y la IL-10 parecen ser cruciales para la finalización de la reacción inflamatoria aguda. El número de linfocitos Th2, principal fuente de estas dos citocinas aumenta por acción de los glucocorticoides, que modifican el balance Th1/Th2 a favor de Th2. Los glucocorticoides, algunas citocinas (IL-4 e IL-10) y el IL-1 Ra son suficientes para limitar la respuesta inflamatoria aguda¹⁵. Los glucocorticoides se liberan al activarse el eje hipotálamo-pituitario-adrenal por las citocinas de alarma (IL-1, IL-6 y TNF) y generan un sistema de retroalimentación negativo inhibiendo la expresión génica de las citocinas. Éste es el mecanismo más conocido para detener la reacción inflamatoria, pero otros centros nerviosos y endocrinos, así como los receptores opioides endógenos, están también involucrados en estas reacciones homeostáticas.

MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Las reacciones inmediatas o de fase aguda que siguen a la agresión y que pretenden la separación y la restauración de la homeostasis constituyen el fenómeno inflamatorio.

Estas reacciones se inician en el lugar de la agresión aunque determinan, mediante mediadores, una respuesta generalizada¹⁶. Aunque forman un entramado muy complejo, con fines didácticos, los mediadores suelen agruparse en genéricos y específicos¹⁷.

Mediadores genéricos

Citocinas

Los macrófagos y monocitos son activados por la agregación plaquetar y sus mediadores quimiotácticos, o directamente por los productos bacterianos (endotoxinas) o los subproductos de la agresión (oponinas). Las citocinas son los mediadores más importantes en el inicio de esta respuesta, especialmente el TNF α y la IL-1 β , considerados determinantes fisiopatológicos de la sepsis y shock séptico^{18,19}.

Los macrófagos activados²⁰ producen un amplio espectro de mediadores y las citocinas iniciales, IL-1 y TNF, claves en el inicio de la respuesta. Estas citocinas de alarma poseen acción local y general. Actúan sobre las células del estroma, sobre los fibroblastos y el endotelio induciendo la producción de una segunda ola de citocinas, IL-1, IL-6, IL-8 y el *Macrophage Chemotactic Protein o MCP*. Las IL-8 y el MCP son altamente quimiotácticos para granulocitos y monocitos que son, a su vez, fuente de citocinas y de elementos quimiotácticos. En la sepsis experimental se demuestra un aumento secuencial de las concentraciones plasmáticas de TNF- α , IL- β , IL-6 y IL-8.

La propia agresión, junto al TNF α y la IL-1 β , inducen una intensa respuesta celular con liberación de nuevos mediadores: otras citoquinas (IL-6, IL-8), eicosanoides, factor activador de las plaquetas (PAF), óxido nítrico, etc.²¹ Se liberan también citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) que disminuyen la producción de TNF α e IL-1 β en los monocitos como respuesta a la agresión.

En el endotelio, estas citocinas favorecen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y adherinas) para los monocitos y neutrófilos, permitiendo su posterior migración tisular. La liberación de radicales libres y la producción de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales, junto con los derivados del ácido araquidónico o eicosanoides (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos), generan una reactividad vascular anómala con vasodilatación y extravasación características del fenómeno inflamatorio²². La IL-1 y la IL-6 actúan sobre el eje hipofisario aumentando la secreción de ACTH y de cortisol. En resumen, el inicio y la progresión de la respuesta de fase aguda responde a una reacción coordinada por los mediadores de la inflamación.

El hígado es el órgano diana de los mediadores inflamatorios, al sintetizar las proteínas reactivas de fase aguda. Intervienen cuatro categorías de mediadores: citocinas tipo IL-6, tipo IL-1 y TNF, glucocorticoides y factores de crecimiento que inducen en los hepatocitos la expresión de los genes de las proteínas de fase aguda. Los más importantes son el tipo IL-6 e IL-1, mientras que los glucocorticoides y los factores de crecimiento actúan de forma sinérgica o regulando la acción de la IL-6 e IL-1. De esta forma, las citocinas proinflamatorias estarían implicadas en el hipermetabolismo característico del estrés.

Los nutrientes y la malnutrición modifican la producción de citocinas²³, pero el soporte nutricional, la neutralización de mediadores o el bloqueo de los receptores de las citocinas proinflamatorias, ensayados en sepsis graves y shock séptico, muestran resultados contradictorios. Lo mismo ocurre con la inhibición de la producción de NO.

Eicosanoides

La oxidación parcial del ácido araquidónico origina ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de 20 átomos de carbono, los eicosanoides, que incluyen prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), lipoxinas (Lx), ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) y epóxidos. Se incluyen en este grupo productos de oxidación de otros ácidos grasos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).

Los mediadores lipídicos productores de la ciclooxigenasa, leucotrienos y PAF son fundamentales en la fisiopatología de la sepsis²⁴. La producción de eicosanoides está limitada a la liberación de araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana por la fosfolipasa A₂ o la fosfolipasa C.

El ácido araquidónico puede metabolizarse por dos vías a) la ciclooxigenasa para la síntesis de PG₁₂ (prostaciclina), PGD₂, PGE₂, PGF₂ y TxA₂ y b) las lipooxigenasas, para la síntesis de leucotrienos (LTA₄, LTB₄, 5-HETE, LTC₄, LTE₄ y lipoxinas).

Aunque se necesitan pequeñas cantidades de ácido linoleico, precursor del araquidónico, para el normal funcionamiento del sistema inmune, dosis elevadas tienen un efecto inmunosupresor. Este efecto está mediado por la síntesis de prostaglandinas mono y dienoicas (con uno o dos dobles enlaces). La administración de ácidos grasos ω3 (ácidos linoléico, EPA, DHA) induce producción de prostaglandinas trienoicas, con menor efecto biológico (el TxA₃ produce menos agregación plaquetaria que el TxA₂ o la PGE₃, menos inmunosupresión que la PGE₂).

Las dietas ricas en ácidos grasos de la serie ω6 son inmunosupresoras al generar grandes cantidades de PGE₂. Los estudios *in vitro*, en sepsis experimental animal y en sujetos sanos²⁵ demuestran el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos ω3 (EPA y DHA), pero su efecto sobre la sepsis en pacientes críticos no es conocido.

El contenido lipídico de la dieta es capaz de alterar la función metabólica y celular. Los lípidos modifican la composición y función de la membrana celular, alteran la generación de citocinas y prostaglandinas y la respuesta del huésped a la infección²⁶.

Moléculas de adhesión

Existen cuatro familias principales de moléculas de adhesión. Las selectinas atraen a los neutrófilos y a las plaquetas hacia el endotelio. Las integrinas hacen que los neutrófilos se aplanen y facilitan su exudación a través de la pared endotelial; son importantes para la transcripción y otras funciones celulares. Las caderinas unen las células. Finalmente, las inmunoglobulinas actúan uniéndose a las células²⁷.

Las moléculas de adhesión pueden, ocasionalmente, causar lesión. La agregación en exceso de los polimorfonucleares provoca isquemia, mientras que una adherencia excesiva producirá lesión endotelial, edema, hemorragia o trombosis tanto local como distal a la lesión²⁸.

Mediadores específicos

La respuesta inmunológica específica es realizada por los linfocitos B y T tras la estimulación antigénica, especialmente por agentes infecciosos²⁹. Los linfocitos B maduran y se diferencian de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos, siendo la respuesta muy específica.

Los linfocitos T responden a los antígenos que le son presentados por las células de la serie monocito/macrófago (y otras células presentadoras de antígenos) en conjunción con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (antígenos HLA). La especificidad de la respuesta se inicia en el receptor para el antígeno (TcR), y las moléculas sintetizadas, linfocinas o mediadores linfocitarios, por los linfocitos CD4-colaboradores, inducen la activación y diferenciación de otros linfocitos, especialmente las células citotóxicas (CD8), las células natural killer (NK) y los linfocitos B.

Las linfocinas son proteínas de bajo peso molecular y vida media muy corta. Su síntesis es rápida, y desempeña un papel regulador de la amplitud y duración de la respuesta inmunitaria.

Algunas citocinas como la IL-2 y el IFN γ , son imprescindibles para la respuesta antiinfecciosa ante gérmenes intracelulares (virus, hongos, parásitos) y en la respuesta antitumoral; otras linfocinas estimulan la maduración de las células precursoras hematopoyéticas (IL-3, G-CSF, M-CSF, GM-CSF) y activan la maduración de los linfocitos B (IL-4, IL-5)³⁰.

Puede existir síntesis de mediadores de la respuesta específica en procesos graves producidos por agresiones no infecciosas (grandes quemados, politraumatizados, etc.). En estos casos, los mediadores de la respuesta inflamatoria estimulan inespecíficamente a la célula B (en la hipergammaglobulinemia

inducida por estimulación policlonal) o incrementan la síntesis de IL-2 (en situaciones de estrés y ejercicio físico agudo). En grandes quemados, el incremento de células T activadas y de la síntesis de IL-2 puede inducir la apoptosis, o muerte celular programada, y ser responsable de los estados de inmunodeficiencia transitoria que se detecta en estos casos.

Se han descrito y caracterizado más de 17 citocinas distintas, algunas con funciones similares, como las citocinas inflamatorias y las quimiocinas (IL-8). En base a los mediadores sintetizados por los linfocitos T colaboradores (CD4) activados, se distinguen dos familias de linfocitos T.

1. Linfocitos Th1: producen IL-2, IFN γ que activan la respuesta citotóxica.

2. Linfocitos Th2: producen IL-4, IL-5, IL-10 que estimulan la producción de Igs y son mediadores inflamatorios.

Los factores estimuladores de colonias desempeñan un papel importante en procesos infecciosos graves al ayudar a la recuperación de la neutropenia y al aportar nuevas células para combatir la infección³¹.

La función reguladora-supresora de la respuesta inmune depende del balance entre la síntesis de distintas citocinas con acciones diversas³². Algunas de estas moléculas, como la IL-10, tienen un efecto supresor de la respuesta de los linfocitos Th1 y del monocito/macrófago.

REPERCUSIÓN SISTÉMICA Y CAMBIOS METABÓLICOS

La respuesta tisular depende de la modulación endocrina, paracrina, autocrina y oxidativa. Numerosos mediadores actúan en las fases humoral y celular. Los que derivan de leucocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales son los que con mayor frecuencia conducen a la aparición de la disfunción multisistémica (SDMO). El TNF- α y la IL-1 son capaces de reproducir de forma experimental la casi totalidad del síndrome inflamatorio. Las altas dosis de estas linfocinas son letales. Junto con la IL-6, la IL-8 y el interferón gamma constituyen el grupo de mediadores proinflamatorios.

El entramado de las citocinas difiere del sistema hormonal clásico. Las citocinas presentan acciones paracrinas y autocrinas, evidencian un importante polimorfismo estructural y muestran una importante superposición de funciones. Están relacionadas con el sistema endocrino, induciendo la liberación de corticoides, sobre todo de cortisol, en la fase post-agresión, e interactuando con los glucocorticoides para modular la respuesta al estrés. Esta relación no implica dependencia, ya los sueros anti-TNF y anti IL-1 no modifican la respuesta de la corticosterona tras provocar un absceso de fijación. Existen otros mecanismos, además de las citocinas, capaces de desencadenar la respuesta neurohormonal, descrita por Curthbertson³³. Tras la agresión, aumentan los niveles de ACTH, noradrenalina, adrenalina, corticosterona, cortisol, alfa-MSH y hormonas sexuales.

Aunque respondan a un mismo estímulo, no existe relación causal entre hormonas y citocinas. La velocidad de respuesta hormonal es diferente para cada tipo de hormona. Las catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) responden en segundos, la insulina y el glucagón en minutos, la hormona de crecimiento y el cortisol entre 6 y 12 horas, mientras que las hormonas tiroideas y sexuales tardan varias horas en responder³⁴.

Las citocinas proinflamatorias estimulan los factores B, C₃ y C₄, reactantes de fase aguda del complemento, activando las vías del éste, con incremento del complejo leucocitario CD_{11b}/CD₁₈ y de la β_2 -integrina de los neutrófilos. El TNF-alfa y la IL-2 activan a nivel del endotelio vascular la ICAM-1 y la E-selectina³⁵. Con ello, se facilita una mayor adhesión de neutrófilos al endotelio inflamado, favoreciendo el estrés oxidativo y el daño endotelial. También activan los sistemas de coagulación y fibrinólisis con incremento de la anafilatoxina C_{3a} y aparición de complejos trombina-antitrombina III. Aumenta el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno I, así como los niveles de fosfolípidos A₂ y los complejos elastasa de los PMN-alfa 1 antitripsina.

Estos cambios endocrinos, paracrinicos y autocrinos provocan hipermetabolismo, hipercatabolismo, incremento de la proteólisis, aumento de la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, menor síntesis hepática de proteínas viscerales, aumento de la neoglucogénesis, intolerancia al aporte de glucosa, y cambios del metabolismo lipídico con hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia.

CONCLUSIÓN

El complejo entramado de respuestas, a veces antagónicas, de los diferentes sistemas involucrados en la respuesta inflamatoria, y el conocimiento cada vez más extenso de los mecanismos que pueden favorecer su generalización y la aparición de disfunciones orgánicas, aconsejan la integración de estas respuestas en grupos sindrómicos, que puedan ser fácilmente reconocibles. Su sistematización permitirá ensayar nuevas terapéuticas que permitan modular la respuesta inflamatoria y controlar adecuadamente la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrano Hernández N, García de Lorenzo y Mateos A, Mora Quintero ML, Fedriani Gorria J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM-II-0), a las 24 horas (MPM-II-24) y a las 48 horas (MPM-II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Med Intensiva* 2000; 24: 49-60.
2. Lesmes A, Irlés JA. Controversias y nuevos avances en el tratamiento de la sepsis y el shock séptico. En: de la Torre FJ, León C, eds. *Sepsis y shock séptico*. Barcelona: MCR, 1991; 103-118.

3. Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996; 276: 565-566.
4. Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials. The odyssey continues. *Crit Care Med* 1995; 23: 1.313-1.315.
5. Woolf P. Humoral tea leaves: What's at the bottom of the cup? *Crit Care Med* 1995; 23: 1.943-1.944.
6. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-935.
7. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172.
8. Metchnikoff E. Comparative pathology of inflammation. New York: Dover, 1968.
9. Slejedid R, Plytycz B. Immunity in the acute catabolic state. En: Revhaug A, ed. *Acute Catabolic State*. Berlin: Springer, 1996; 79-87.
10. Vincent JL, Preiser JC, Friedman G, Zhang H. Endothelial cell function in the critically ill. En: Reinhart K, Eyrich K, Sprung C, eds. *Sepsis*. Berlin: Springer-Verlag 1994; 174-180.
11. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K. There is more than one interleukin 1. *Immunol Today* 1986; 7: 45-48.
12. Yurt RW, Lowry SF. Role of the macrophage and endogenous mediators in multiple organ failure. En: Deitch EA ed., *Multiple Organ Failure*. New York: Thieme Medical Pub, 1990; 60-71.
13. Prats G. Superantígenos en patología infecciosa. En: Net A, Quintana, eds. *Infecciones en el paciente crítico*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997; 1-9.
14. Mandrup-Poulsen T, Wogensen LD, Jensen M, Svensson P, Nilsson P, Emdal T, et al. Circulating interleukin-1 receptor antagonist concentrations are increased in adult patients with thermal injury. *Crit Care Med* 1995; 23: 26-33.
15. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
16. Waxman K. What mediates tissue injury after shock. *New Horizons* 1996; 4: 151-317.
17. García de Lorenzo A, Ortiz C, Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMIUC. Respuesta a la agresión: Valoración e implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva* 1997; 21: 13-28.
18. Andrejko KM, Deutschman CS. Acute-phase gene expression correlated with intrahepatic tumor necrosis factor-alpha abundance but not with plasma tumor necrosis factor concentrations during sepsis/systemic inflammatory response syndrome in the rat. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.947-1.952.
19. Lamy M, Deby-Dupont G. La sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med* 1995; 21: 250-257.
20. Jansen MJM, Hendriks T, Vogels MTE, van der Meer JWM, Goris RJA. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.196-1.202.
21. McMillen MA, Huribal M, Cunningham ME, Kumar R, Sumpio BE. Endothelin-1 increases intracellular calcium in human monocytes and causes production of interleukin-6. *Crit Care Med* 1995; 23: 34-40.
22. Billiar TR, Simmonds RL. Nitric Oxide. En: Fischer JE, ed. *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. Boston: Little, Brown and Co, 1996; 443-457.
23. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13: 763-770.
24. Esterbauer H. Estimation of peroxidative damage. En: Wilmore DW, Carpentier YA, eds. *Metabolic support of the critically ill patient*. Berlin: Springer-Verlag, 1993; 80-91.
25. de Castellarnau C. Modulación de los metabolitos del ácido araquidónico en los estados de shock. En: Net A, Mancebo J, Benito S, eds. *Shock y Fallo Multiórgano*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1992; 43-66.
26. Deby C, Harstein G, Deby-Dupont G, Lamy M. Antioxidant therapy. En: Bion J, Burchardi H, Dellinger RP, Dobb GJ, eds. *Current Topics in Intensive Care Number 2*, London: WB Saunders Co, 1995; 175-205.
27. Boldt J, Muller M, Kuhn D, Linke LC, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in the critically ill: A comparison between trauma and sepsis patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 122-128.
28. Chernow B, Turrel A. New insights into the pathogenesis and pharmacologic management of circulatory shock. En: Porembka DT, ed. *Critical Care Symposium-1997*. Anaheim: SCCM, 1997; 41-50.
29. Hotchkiss RS, Swanson PE, Cobb JP, Jaconson A, Buchman TG, Karl IE. Apoptosis in lymphoid and parenchymal cell during sepsis: Findings in normal and T and B-cell-deficient mice. *Crit Care Med* 1997; 25: 1.298-1.307.
30. Conejero R, Muñoz C. Mediadores de la lesión y de inflamación en el fracaso multiorgánico. En: Ibáñez J, ed. *Síndrome de Fracaso Multiórgano*. Barcelona: MCR Ed, 1992; 28-46.
31. Zimmerman JL. Applications of monoclonal antibody technology in the critically ill. En: Dobb GJ, Bion J, Buchrdi H, Dellinger RP, ed. *Current Topics in Intensive Care Number 1*. London: WB Saunders Co, 1994; 42-61.
32. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 379-385.
33. Cuthbertson DP. The metabolic response to injury and its nutritional implications: retrospect and prospect. *JPEN* 1979; 3: 108-129.
34. Matthews DE, Battezzati A. Substrate kinetics and catabolic hormones. En: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 1-22.
35. Beutler B, Grau GE. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. *Crit Care Med* 1993; 21: 423-435.