

Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas

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 analizan las definiciones y las teorías fisiopatológicas que se han elaborado para explicar la evolución del síndrome inflamatorio hacia la disfunción multisistémica, analizando el valor predictivo de los diferentes mediadores y de los cambios metabólicos. Tras revisar las características del síndrome inflamatorio se recogen los diferentes intentos terapéuticos para modular el SIRS.

Material. Se ha revisado la bibliografía recogida en Medline, fundamentalmente estudios clínicos realizados en pacientes críticos.

Resumen. Se describen tres síndromes (SIRS, CARS y MARS) que pueden configurar la respuesta inflamatoria. La evolución hacia la disfunción multisistémica es explicada por diversas teorías, pero queda por estudiar los mecanismos que permiten la modulación y supresión de la respuesta inflamatoria. A pesar de su importancia fisiopatológica, las citocinas de inicio no son buenos marcadores pronósticos. Los marcadores de fase aguda, así como los cambios en el metabolismo lipídico y del hierro, muestran una mejor correlación con la evolución. Tras comentar que la respuesta inflamatoria no es proporcional, estructural ni universal, se revisan los diversos intentos terapéuticos que pretenden antagonizar dicha respuesta. Se comentan las tres líneas que deben regir para las investigaciones futuras.

PALABRAS CLAVE: SIRS, CARS, síndrome de disfunción multisistémica, marcadores inflamatorios, reactantes de fase aguda.

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-VI-2000.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE: DEFINITIONS, INFLAMMATORY MARKERS AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Introduction. The different syndrome definitions that have been developed to explain how the inflammatory syndrome may herald multisystemic dysfunction. Thus, the predictive value of the different mediators and metabolic changes have been analyzed. Once the inflammatory syndrome features were revised, those therapeutic approaches that will likely improve its prognosis are resumed.

Methods. Systematic review of Medline's bibliography, focusing on clinical trials performed in critically ill patients.

Summary. Three syndromes (SIRS, CARS, MARS) which can comprise the inflammatory syndrome are described. Several hypothesis illustrate its progression to multisystemic dysfunction, but further research is required to explain how inflammation can be regulated or even suppressed. Early relieved cytokines play a major role, but are devoid of prognostic value; on the other hand acute phase markers and changes in lipid and iron metabolism correlate better with final outcome. While the inflammatory reaction is by no means proportional, structural nor universal we turn to assay the different therapeutic approaches intended to antagonize it. The three principles which should underlie further research are reviewed.

KEY WORDS: SIRS, CARS, multisystemic dysfunction syndrome, inflammatory markers, acute phase reactants.

(Med Intensiva 2000; 24: 361-370)

INTRODUCCIÓN

Tras una agresión de cualquier etiología, se inicia un proceso inflamatorio mediado por factores humo-

rales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida.

En ocasiones, ya por la gravedad o duración de la agresión, ya por las específicas condiciones del paciente, la respuesta inflamatoria no se limita al punto lesionado, y da lugar a una serie de síndromes sistémicos. Una vez desencadenados éstos, la ulterior evolución de los pacientes dependerá más de las características de estas respuestas generales, que de la etiología de la agresión inicial.

Numerosos estudios analizan los diferentes mediadores implicados en estas respuestas, así como los cambios metabólicos generados, para determinar el rango normal o patológico de sus desviaciones, y establecer con ellos escalas de gravedad o valoraciones pronósticas.

Estos marcadores resultan fundamentalmente a la hora de desarrollar tratamientos que modulen o antagonicen algunas de las respuestas inflamatorias configurando terapéuticas etiológicas de los síndromes inflamatorios propiamente dichos.

RESPUESTAS ORGÁNICAS A LA AGRESIÓN: SIRS, CARS, MARS

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ha sido definido en Conferencia de Consenso¹ por la coexistencia de dos o más de los siguientes datos:

1. Temperatura > 38 °C o < 36 °C.
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ < 32 mmHg (4,3 kPa).
4. Leucocitos: > 12.000 mm³ o < 4.000 mm³, o > 10% de formas inmaduras (cayados).

Esta valoración permite categorizar a los pacientes y sirve como marcador pronóstico, puesto que el intervalo entre la identificación de SIRS y el desarrollo de sepsis se correlaciona de forma inversa con el número de criterios SIRS identificados. Según Rangel-Frausto et al² el 26% de los pacientes con SIRS presentará sepsis, el 18% sepsis severa y el 4% shock séptico, con una tasa de mortalidad del 7%, 16%, 20% y 46% para el SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, respectivamente.

El concepto de SIRS no está exento de críticas. Vincent³ considera que, en la sepsis, el concepto SIRS muestra excesiva sensibilidad junto con baja especificidad, no refleja la gravedad del proceso, e induce retrasos en el diagnóstico. Según la Conferencia de Consenso de la ACCP/SCMM, el término sepsis sólo debe ser empleado cuando coexisten un SIRS y una infección documentada (presencia de microorganismos o invasión de tejidos normalmente estériles por estos organismos).

La respuesta SIRS es sólo parte de una respuesta dual. Está acoplada a una respuesta inflamatoria (síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria o CARS). Esta teoría dual (SIRS frente a CARS) se fundamenta en que muchos de los mediadores proinflamatorios, en concreto las interleucinas

que inducen el SIRS, pueden inhibir la actividad de las células B y T y del monocito/macrófago⁴. Los mediadores inflamatorios pueden inhibir su propia síntesis y estimular la de sus antagonistas. Esta respuesta puede producir anergia e incrementar la susceptibilidad a las infecciones. Tras la agresión, puede aparecer una hiporreactividad que facilita el progreso infeccioso, una hiperreactividad (con SIRS incontrolado que conduce a la disfunción multisistémica), y una respuesta equilibrada entre SIRS y CARS⁵, configurando un síndrome de respuesta intermedia, denominado MARS (fig. 1). El conjunto de las consecuencias de estas respuestas combinadas ha sido denominado CHAOS (*cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction and immune suppression*)⁶.

En el SIRS serían útiles los antagonistas y anti-mediadores, pero si predomina el CARS se debería estimular el sistema inmune. Resulta fundamental diagnosticar la situación inflamatoria real del paciente (SIRS, CARS o MARS). Para ello, se ha comenzado por definir el CARS (HLA-DR de los monocitos < 30% y capacidad disminuida de los monocitos para producir citocinas inflamatorias como el TNF α o la IL-6), y el MARS (parámetros del SIRS en un paciente con CARS⁷). Una respuesta inadecuada en intensidad y duración determina una evolución deletérea que conduce al síndrome de disfunción multiórgano (SDMO), al fallo orgánico simple o múltiple (SFMO) y al *exitus*^{8,9}.

Otra teoría fisiopatológica del SDMO es la de los "osciladores biológicos no acoplados" de Godin y Buchman¹⁰. Los órganos sanos se comportarían como osciladores biológicos que se acoplan a otros durante su desarrollo. Este ordenado acoplamiento o conjunción se mantiene a través de una red de comunicaciones formada por las vías neurales, humorales y los componentes de las citocinas. El SIRS inicia la disrupción de la comunicación y con ello el desacoplamiento interórgano; la ulterior progresión a síndrome de DMO refleja un desacoplamiento que se convierte en irreversible. Aunque se consiga la resolución de la respuesta inflamatoria y el restablecimiento de la red de comunicación, ello no sería suficiente para dirigir los órganos hacia un acoplamiento adecuado.

MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN: MEDIADORES O REACTANTES

El SIRS incluye una serie de relaciones programadas ante las defensas del huésped y el agente agresor. Una elaborada disposición de genes altamente regulados, presentes en las células endoteliales, leucocitos y células extravasculares, son responsables de la acumulación de leucocitos en el lugar de la inflamación.

A raíz del descubrimiento de la proteína C reactiva y del amiloide A, se investigan marcadores inflamatorios que permitan un mejor conocimiento de este síndrome.

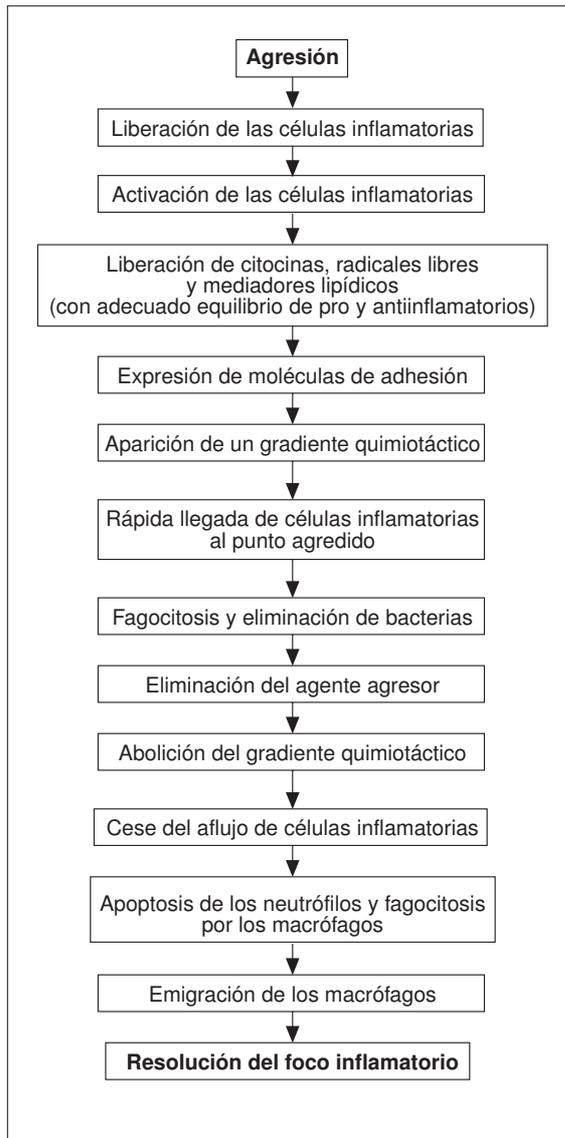


Fig. 1. Diferentes tipos de respuesta inflamatoria tras la agresión. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) representa una excesiva respuesta proinflamatoria. Su evolución hacia la disfunción multiorgánica (MODS) induce un pronóstico desfavorable. El síndrome de respuesta compensadora antiinflamatoria (CARS) permite la progresión del agente agresor y conduce a la muerte. Una respuesta equilibrada entre ambos síndromes (MARS) permite una adecuada resolución del proceso inflamatorio.

Mediadores inflamatorios

Citocinas

El SIRS se inicia con una rápida liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-2 β , IL-6, IL-8 y TNF- α) e inmunológicas (gamma-IFN, TNF- α y TNF- β) y de marcadores de la activación inmunológica (receptor soluble de la IL-2, neopterin y xanthopterin). Esta respuesta no es uniforme. En la sepsis se liberan todas las citocinas proinflamatorias y

el γ -interferón, sin liberación de los marcadores de activación inmunológica. Los aloantígenos y los antígenos de recuerdo (*Candida* y PP) inducen una liberación de citocinas inflamatorias muy discreta, con aumento de las linfocinas inmunológicas. La *Candida* induce un pico de γ -IFN el primer día, seguido de la liberación de TNF- α , mientras que la PDD genera γ -IFN y TNF- α de forma conjunta al segundo día¹¹.

La liberación de las citocinas proinflamatorias es muy fugaz. En la sepsis, el TNF- α se eleva a los 90-120 minutos, con un pico entre las 2 y las 4 horas, siendo indetectable a las 4-6 horas¹². La IL-1 β muestra un pico a las 4 horas, desapareciendo a las 8 horas. La IL-6 y la IL-8 muestran picos más tardíos que se agotan en 8 horas, y que pueden repetirse a lo largo del proceso inflamatorio. La rápida desaparición de IL-1 y TNF se atribuye a su fijación al IL-1 Ra y a dos receptores solubles del TNF (TNF Rs-I y TNF Rs-II). Estos últimos aparecen 1 ó 2 horas tras la liberación del TNF- α y se mantienen elevados durante largo tiempo. Aparece una respuesta contrainflamatoria en la que intervienen los prostanoïdes, las hormonas contrarreguladoras (cortisol, CRF, hormona estimulante del melanocito- α (α -MSD), y las citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10)¹³.

A pesar de su importancia¹⁴, los niveles plasmáticos de TNF- α no permiten estimar la gravedad del proceso. Su liberación pulsátil, con picos de amplitud variable separados por varias horas explica que en algunos pacientes el TNF sea detectado durante cuatro-seis días, y que en otros resulte indetectable. Una vez liberado, se une al TNF Rs, que anula o modula sus efectos. Los niveles de TNF Rs son más estables, dependen de la intensidad y duración de la agresión, y se correlacionan con la mortalidad del fallo multiorgánico^{15,16}.

La IL-1 se une rápidamente al receptor inactivador IL-1 Ra, y su detección en sangre es muy variable. La IL-1 α suele ser indetectable, mientras que la IL-1 β lo es en un 6%-21% de los casos. Se le atribuye un pronóstico letal, pero algunos estudios demuestran niveles más altos en los supervivientes. La interleucina-1 β en líquido pleural confirma el carácter piógeno de los derrames pleurales¹⁷, pero carece de valor pronóstico.

La IL-8 regula la activación y migración de los neutrófilos, detectándose en el 89% de las sepsis¹⁸. Aunque puede mostrar un único pico, su secreción suele ser pulsátil, con picos sucesivos de amplitud creciente si la inflamación se acentúa. Desaparece a las 3-16 horas, pero en ocasiones persiste más de 60 horas. Los valores más altos corresponden a los cuadros más graves, con mayor mortalidad. Es un buen marcador inflamatorio.

La IL-6 se detecta en el 64%-100% de las sepsis. Ocasionalmente persiste elevada más de 36 horas, siendo más frecuente su descenso al cabo de 4 horas, con posteriores fluctuaciones. Se ha descrito un receptor soluble de la IL-6 en pacientes sépticos y en individuos sanos. Los niveles de IL-6 se correla-

cionan con la aparición de FMO y la mortalidad¹⁹. Es buen marcador inflamatorio. *In vitro*, la IL-6 induce por sí sola la síntesis hepática en reactantes de fase aguda, pero *in vivo* necesita el concurso de los glucocorticoides. El TNF y la IL-1 inducen la liberación de IL-6 y esteroides, reorientando la síntesis hepática de proteínas.

La IL-2 produce un cuadro tóxico letal con fiebre, fragilidad capilar, shock y daño celular. Induce la síntesis de TNF y exacerba la liberación de receptores del TNF. Se acopla rápidamente a dos receptores solubles (IL-2 Rs α ó CD 25 e IL-2 R β ó CD 122) siendo difícil de detectar. Los receptores solubles son marcadores de la actividad inflamatoria intestinal²⁰.

La IL-4 es una linfocina antiinflamatoria que aparece junto al γ -interferón en la respuesta inflamatoria por inmunidad retardada. Sus niveles aumentan tras el traumatismo, siendo más altos en los pacientes con mayor ISS, en los pacientes jóvenes y tras el shock. Está elevada en la sepsis grave. Existe una estrecha relación entre los bajos niveles iniciales de IL-4 y la aparición de neumonía nosocomial²¹. Sus niveles carecen de valor pronóstico.

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Se detecta en el 46% de las sepsis sin shock y en el 81% de los pacientes en shock séptico²². Presenta un pico en las primeras 48 horas, pudiendo detectarse durante tres-cinco días. Se genera en los monocitos y en las células B y T, inhibe la respuesta de citocinas de las células T, y disminuye la síntesis de NO de los macrófagos. Los niveles altos de IL-10 se asocian a una menor disfunción multiorgánica²³.

El γ -interferón muestra un pico fugaz en el SIRS de origen séptico, fácilmente detectado en los sujetos previamente sensibilizados a la endotoxina. Se detectan α , β - y γ -interferón, siendo la tasa de γ -IFN la más fiable²⁴. En los cuadros inflamatorios crónicos o en el SIRS de origen inmunológico su detección es muy constante, coincidiendo con la liberación de IL-4. Su valor como marcador inflamatorio no ha podido ser establecido.

A excepción de la IL-6 y la IL-8 las citocinas no son buenos marcadores inflamatorios. Esta paradoja se debe a la aparición de receptores que los inhiben y/o modulan, y a las respuestas antiinflamatoria y endocrina.

Moléculas de adhesión

Cuando los lipopolisacáridos o las citocinas actúan sobre las células endoteliales se activan sus funciones procoagulantes y protrombóticas, con liberación de tromboplastina, de un activador-inhibidor de plasminógeno (PAI-1) y del PAF, y disminución de la síntesis de trombomodulina. Se activan moléculas de superficie²⁵ que provocan reclutamiento y adhesión de monocitos y neutrófilos. Las integrinas, selectinas y las inmunoglobulinas junto con el ELAM, ICAM, las proteínas de membrana asociadas a gránulos (GMP-140) y las VCAM, configuran

este sistema. Tras activarse, las células endoteliales liberan nuevos mediadores pro-inflamatorios, PAF, prostaciclina, endotelina, y NO. Se investiga su utilidad como marcadores fiables de la inflamación aguda y crónica²⁶, incluido el rechazo de aloinjertos²⁷. Las moléculas CD_{11b} y CD₃₅ de los neutrófilos se relacionan con los niveles de IL-6 y con la aparición de fallo multiorgánico²⁸. La β -integrina Mac-1 (CD_{11b}/CD₁₈) y la L-selectina (CD_{62L}) aumentan, al igual que las IL-6 e IL-8, tras la reperfusión por angioplastia en el infarto agudo de miocardio, confirmando la respuesta inflamatoria miocárdica²⁹. Las integrinas y el ICAM aumentan tras la infusión de albúmina³⁰. Las moléculas circulantes de adhesión intercelular-1 (cICAM-1) se correlacionan con los niveles de PCR. En el SIRS por virus activadores de linfocitos T, son marcadores sensibles de la activación inmunológica³¹. En la pancreatitis, son marcadores inflamatorios pronósticos, que discriminan las edematosas de las necrotizantes, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 85%³².

Mediadores humorales

La activación del complemento es un fenómeno habitual en la sepsis. La IL-1³³ y el TNF son responsables de la liberación de potentes anafilotoxinas (C_{3a}, C_{4a} y C_{5a}), junto con enzimas proteolíticas. Se activan la cascada de la coagulación, y los sistemas fibrinolítico y plaquetario, con liberación de mediadores inflamatorios (cininas, PAF, tromboxanos y proteasas (kalicreína, factores XIIIa, VIIa, trombina y plasmina), con incrementos de antitrombina III, antiplasmina y antiproteinasas, como la α -2-macroglobulina.

Los niveles de IL-6 varían con la autotransfusión y la hemofiltración, mientras que los productos de la activación del complemento (C_{3bc} y TCC) no resultan interferidos³⁴, siendo sus valores más fiables que los de la interleucina. Algún estudio demuestra, no obstante, que la hemofiltración es también capaz de aclarar anafilotoxinas (C3a_{desArg} y C5a_{desArg})³⁵.

Respuesta hormonal

Tras la agresión se produce una inmediata liberación de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) proporcional a la gravedad. Tras un pico muy precoz, estas hormonas evolucionan de forma variable dependiendo de la etiología de la agresión y del tratamiento, que puede incluir esteroides o catecolaminas.

El glucagón, cortisol y vasopresina son liberados más tardíamente y sus tasas plasmáticas se relacionan con la gravedad de la agresión, el aporte de sustratos y por los tratamientos hormonales, previos o secundarios a la agresión.

La insulina, tras una fase de supresión post-agresión, en relación con la liberación de noradrenalina ("fase aguda traumática" o fase *ebb*), se eleva rápidamente, sin relación con la glucemia. Aparece "una

resistencia a la insulina”, dependiente de las hormonas contra-reguladoras, las endotoxinas bacterianas o los mediadores inflamatorios. Estos cambios se mantienen durante unos siete días, en función de la gravedad. Las variaciones individuales, y las secundarias al tratamiento, la invalidan como marcador.

Aparece una respuesta adenohipofisaria y tiroidea tras la agresión, con aumentos de ACTH, GH, prolactina, vasopresina, β -LPH y β -endorfina, y cambios irregulares de la secreción de gonadotropinas, TSH y oxitocina³⁶. En fase precoz postraumática existe un patrón de respuesta hormonal con LH baja, prolactina alta, mientras que GH, TSH, FSH y T₄ libre muestran tendencia a cifras bajas³⁷. Estos cambios no están relacionados con la gravedad del traumatismo ni con su mortalidad, y su utilidad pronóstica es escasa.

La calcitonina es un marcador del carcinoma medular de tiroides. Aparecen altas concentraciones de una sustancia calcitonina-like en procesos extratiroides (nefropatías agudas, neoplasias, neumopatías agudas y crónicas, pancreatitis agudas y meningococemia fulminante)³⁸. La procalcitonina es buen marcador de la infección grave, con niveles normales o bajos en el SIRS no sépticos, y con un pico precoz en la infección³⁹.

Alteraciones del metabolismo proteico

La IL-6 induce la síntesis hepática de proteínas reactantes de fase aguda con menor síntesis de proteínas de vida media corta.

Proteínas de vida media corta

La albúmina, con una vida media de 20 días, buen marcador nutricional en el ayuno, presenta una caída en el SIRS secundaria a los cambios hemodinámicos, al aumento de la permeabilidad vascular y a su menor síntesis hepática. La transferrina, con una vida media de ocho días, experimenta cambios en relación con el metabolismo del hierro en la inflamación. La prealbúmina transportadora de tiroxina, con una vida media de dos días, y la proteína transportadora del retinol, con una vida media de 12 horas, son proteínas transportadoras que dependen de los aportes de energía y de aminoácidos. La proteína ligada al retinol no se correlaciona con las proteínas reactantes de fase aguda, no siendo marcador inflamatorio. La albúmina y la prealbúmina presentan correlación negativa con los reactantes de fase aguda y con la gravedad⁴⁰, pero sus niveles carecen de valor pronóstico. La transferrina muestra correlación negativa con la PCR y la ferritina, y lineal con la mortalidad.

Proteínas reactantes de fase aguda

Tillett y Francis describieron la PCR⁴¹ y desarrollaron el concepto de respuesta de fase aguda. La

IL-6 y la IL-1 inducen una rápida elevación de estas proteínas, pudiendo la PCR y el amiloide. A incrementar hasta 1.000 veces sus valores basales⁴².

El amiloide A no es un buen marcador inflamatorio⁴³.

La PCR es un marcador muy sensible de los cambios inflamatorios, elevándose a las horas de la agresión y manteniéndose alta durante varios días. Es un marcador inflamatorio barato y fiable⁴⁴. Sus valores, altos en el SIRS, se mantienen elevados en los pacientes con disfunción multisistémica, normalizándose en los casos con buena respuesta a la terapéutica. Un descenso superior al 25% de la PCR en 24 horas es indicador de la resolución del cuadro séptico, con una sensibilidad del 97%, una especificidad del 95% y un valor predictivo del 97%⁴⁵. Los niveles de PCR y el perfil de glucosilación de la α -1-antiquimiotripsina, permiten predecir la aparición de fallo cardíaco tras el infarto agudo de miocardio. La insuficiencia cardíaca secundaria depende más de la magnitud de la reacción inflamatoria que del tamaño del infarto estimado por la desviación enzimática⁴⁶.

La ferritina sérica, diferente de la tisular al estar parcialmente glucosilada y contener muy poco hierro, aumenta en el SIRS y en los tumores. Los macrófagos captan el hierro, induciendo hiposideremia^{47,48} y niveles bajos de transferrina, con saturación normal o baja de ésta última. La ferritina se correlaciona con la gravedad del proceso inflamatorio⁴⁹ y sus valores predicen la mortalidad. En ausencia de neoplasia es un buen marcador evolutivo, manteniéndose elevada si el SIRS evoluciona hacia la disfunción multiorgánica. El valor pronóstico de las dos proteínas (transferrina y ferritina) que regulan el metabolismo del hierro ponen de manifiesto la importancia de este metal en el estrés oxidativo⁵⁰.

La elastasa de los polimorfonucleares es un reactante de fase aguda muy precoz, con un pico entre el primer y el segundo día. Es un buen marcador inflamatorio con capacidad predictiva en la pancreatitis aguda (sensibilidad del 100% y especificidad del 95%)⁵¹.

La fosfolipasa A muestra un pico al tercer día del SIRS, mientras que la α 2-macroglobulina, inhibidora de las proteasas, sufre un decremento entre el cuarto y el quinto días. Sus alteraciones, muy constantes en el SIRS, no discriminan la gravedad del proceso.

La α -1-antitripsina es una antiproteasa que aumenta ante cualquier proceso inflamatorio. Su excreción por las heces permite diferenciar la diarrea de los procesos inflamatorios intestinales de otras diarreas (pancreatitis crónica, diarreas osmóticas, intestino corto en fase estable, etc.).

La ceruloplasmina se eleva por estímulo de la IL-1, si no existe déficit de cobre. Es marcador del estadio de tumores y linfomas, comportándose como reactante de fase aguda, aunque influenciada por factores nutricionales. La síntesis de metalotioneína se exagera en presencia de IL-1, si no existe déficit de zinc. A pesar de su importancia en el estrés oxi-

dativo, su utilidad como marcador del SIRS no está establecido. Orosomucoide, ceruloplasmina y glutatión aumentan las defensas antioxidantes y reducen la producción de citocinas inducidas por los radicales de oxígeno.

La fibronectina, glucoproteína que se acumula en los focos inflamatorios, es muy rápidamente degradada. Sus fragmentos estimulan la proliferación de los fibroblastos, así como la producción de IL-1 y TNF- α ⁵².

La α -1-glicoproteína ácida es una glucoproteína sérica de fase aguda que muestra formas diversas dependiendo de las cadenas del tipo heteroglicano que acople, describiéndose hasta cuatro glucoformas. Permite detectar infección en el seno de procesos inflamatorios crónicos y en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y diferenciar el cáncer hepático primario del secundario.

La α -fetoproteína se altera poco en la inflamación. Es marcador tumoral en hepatomas y tumores de células germinales⁵³.

Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

El SIRS cursa con hiperglucemia e intolerancia a la sobrecarga de glucosa. Existe una mayor síntesis hepática de glucosa, por aumento de glucogenólisis y de neoglucogénesis. Los aminoácidos, el pirúvico y el láctico son los principales sustratos glucogénicos. La liberación hepática de glucosa aumenta un 50%-60% en las fases álgidas del proceso inflamatorio, y coincide con insulinemias altas. Está alterada la utilización periférica de la glucosa, a nivel del músculo y del tejido adiposo, con resistencia a la insulina, que se atribuye en el SIRS a un fallo post-receptor con alteración del movimiento intracelular del Glut-4 (proteína transportadora de glucosa regulada por insulina), provocado por el TNF⁵⁴. El incremento de las hormonas contrarreguladoras (cortisol, glucagón y catecolaminas) contribuye a la aparición de hiperglucemia. Estas hormonas aumentan la degradación proteica y la neoglucogénesis, mientras que la insulina, la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulino-*like* tipo 1 (IGF-1) reducen el catabolismo proteico. La hiperglucemia, aunque guarda relación con la intensidad de la agresión⁵⁵, no es un buen marcador pronóstico, al influirse por patologías previas y por las medidas terapéuticas.

Alteraciones del metabolismo lipídico

En la sepsis aparece hipertrigliceridemia, con descenso de colesterol total, colesterol HDL y apolipoproteínas A y B, que se normalizan al desaparecer el cuadro inflamatorio.

El colesterol HDL y las apoproteínas se correlacionan bien con la albúmina, influyéndose por su salida al extravascular⁵⁶. No son marcadores fiables y carecen de valor pronóstico.

Los triglicéridos se elevan en presencia de TNF, IL-1 y lipopolisacáridos. El TNF bloquea la lipoproteínlipasa del adipocito, la acetil-CoA carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos⁵⁷, y estimula la lipogénesis hepática. La hipertrigliceridemia es muy constante en el SIRS, y se acentúa si la evolución es desfavorable, pero carece de valor pronóstico⁵⁸.

El colesterol está bajo en el SIRS. Es marcador pronóstico en pacientes sépticos⁵⁹, traumatizados⁶⁰, tumorales⁶¹ y en ancianos⁶². En los varones la hipocolesterolemia precede en dos o más años el diagnóstico de algunas neoplasias, siendo marcador tumoral preclínico. Es un buen marcador negativo de la inflamación⁶³.

EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria local se acompaña de reacciones sistémicas, al actuar sobre órganos distantes las citocinas y el TNF liberados localmente.

En el hígado, los mediadores inducen una respuesta de fase aguda con aumento en las proteínas plasmáticas de origen hepático⁶⁴. El amiloide⁶⁵, la proteína C reactiva y la α ₂-macroglobulina (α 2M) se incrementan de 10 a 1.000 veces; la α ₁-glicoproteína ácida, el fibrinógeno, la haptoglobina, la α ₁-inhibidor de la proteinasa (α ₁-Pi) y la α ₁-antiquimiotripsina (α ₁-AcH) de dos a cinco veces; la ceruloplasmina y el C3 aumentan poco. La albúmina presenta importantes descensos. Los reactantes de fase aguda incluyen proteínas de transporte, inhibidores de la proteinasa, proteínas de la coagulación y proteínas del complemento. La respuesta de fase aguda de los hepatocitos induce una respuesta inflamatoria sistémica al activar coagulación, complemento, fibrinólisis y liberación de cininas. Intenta restaurar la homeostasis, con depósito de fibrinógeno como matriz para la cicatrización y la coagulación⁶⁶, e inhibición de las proteasas leucocitarias por la α ₁Pi y α ₁AcH. La haptoglobina se une a la hemoglobina formando un complejo con actividad peroxidásica⁶⁷. La ceruloplasmina presenta una actividad similar a la de la dismutasa sobre el anión superóxido, actuando como barredor de radicales libres de oxígeno. La α ₁Pi tiene actividad antiheparina e inhibe la reacción plaquetaria, mientras que la α ₂M inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares. La PCR interactúa con una fosforilcolina, uniéndose a las células dañadas.

Tras la agresión, aparece una respuesta metabólica con hipercatabolismo, que se consideraba *proporcional* a la intensidad de la agresión: *estructural*, al mantener siempre unas relaciones constantes entre sus elementos; y *universal*, al no distinguir entre los estímulos etiológicos. Se sabe que no es universal, existiendo diferentes patrones metabólicos según el tipo de agresión. No es proporcional, con respuestas de diferente intensidad, ni estructural, al depender de factores relacionados con el huésped y con la agresión.

Relacionados con el huésped

Edad

La respuesta de los ancianos se modifica por la composición corporal, el estado inmunitario y la reserva proteica y energética del organismo, las insuficiencias orgánicas y las enfermedades crónicas. En los neonatos la respuesta es diferente, por su mayor metabolismo basal.

Sexo

Los estrógenos potencian la respuesta a la agresión, mientras que los andrógenos la mitigan.

Patología de base

La malnutrición, la inmunosupresión, diversos medicamentos, la anestesia y el tipo de órganos afectados, es especial el sistema nervioso central (SNC), modifican la respuesta.

Estado nutricional

Modifica la síntesis de mediadores y de proteínas de fase aguda.

Factores genéticos

Frente a agresiones similares se comprueban grandes diferencias individuales de los gastos energéticos.

Relacionados con la agresión

Tipo de agresión

El factor desencadenante induce perfiles metabólicos diferentes. Los aminogramas plasmáticos son diferentes en sépticos y politraumatizados, e incluso entre politraumatizados con traumatismo craneal o sin él. Los flujos de glutamina difieren según el tipo de agresión.

Intensidad de la agresión

Existe correlación entre la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y la intensidad de la agresión.

Duración de la agresión

Si el estímulo se prolonga, la respuesta del organismo puede exacerbarse o agotarse.

Mediadores de la agresión

Pueden ser específicos e inespecíficos. En función de la prevalencia de los mediadores, así será la calidad de la respuesta a la agresión.

De las citocinas, sólo se conocen los efectos del TNF y algunas interleucinas en la aparición del hipermetabolismo. El TNF induce hipermetabolismo

con depleción e inhibición de la lipoproteinlipasa y la IL-1 aparición de fiebre y síntesis de proteínas reactivas de fase aguda como respuesta precoz a la agresión. La IL-1 modifica el metabolismo de los hidratos de carbono; la IL-1 β incrementa la insulina, el glucagón, la ACTH y los glucocorticoides favoreciendo la gluconeogénesis, e inhibe, en menor grado que el TNF, la lipoproteinlipasa. La IL-2 activa la lipólisis disminuyendo la inhibición α -adrenérgica. La IL-6 induce la síntesis de reactivos de fase aguda.

El dolor es un signo de inflamación local, aunque las células inmunes que infiltran el tejido lesionado contribuyen a la analgesia local produciendo péptidos opioides⁶⁸. Los linfocitos, monocitos y macrófagos que infiltran el tejido inflamado no sólo contienen β -endorfina y encefalina sino también su respectivo mRNA, confirmando su síntesis por esas células⁶⁹. La IL-6 y el TNF inducen secreción de opioides en leucocitos y linfocitos.

Las citocinas excitan el centro hipotalámico regulador de la temperatura e inducen fiebre por medio de la prostaglandina E₂ (PGE₂); inducen síntesis de glucocorticoides, activando el eje pituitario-adrenal y, directamente, las células adrenocorticales. Los glucocorticoides, necesarios para la respuesta hepática de fase aguda, muestran un efecto de retroalimentación negativo inhibiendo la expresión genética de las citocinas y el reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos en el lugar de la inflamación.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

El tratamiento del SIRS se establece sobre tres líneas de actuación: *a*) tratamiento precoz de la lesión local; *b*) rápido restablecimiento de las alteraciones hemodinámicas y de las disfunciones multiorgánicas, y *c*) depuración o inhibición de los mediadores torácicos.

Ante la ausencia de un tratamiento específico⁷⁰ las medidas de prevención son fundamentalmente para evitar la evolución del SIRS hacia el SDMO. Es imprescindible la rápida y eficaz estabilización hemodinámica y de la microcirculación, y el tratamiento precoz y definitivo de las lesiones potencialmente tratables. El soporte nutricional y la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas son de enorme importancia.

La rápida estabilización hemodinámica es prioritaria. Ha perdido vigencia la "hiperresucitación" (conseguir un índice cardíaco superior a 4,5 l/min/m² para aumentar el transporte de oxígeno y reducir la deuda de oxígeno⁷¹). Es necesario mantener un equilibrio entre el gasto cardíaco y la presión de perfusión.

El tratamiento antibiótico debe ser precoz, ya que la incidencia de la sepsis es clave en el desarrollo del SDMO. La alteración en la inmunidad y el grado de instrumentalización de estos pacientes justifica el tratamiento antibiótico empírico aun sin confirmar la etiología infecciosa del SIRS⁷². Se discute la utilidad de la descontaminación selectiva intestinal, que

involucra a las bacterias intestinales del desencadenamiento (traslocación bacteriana o *gut hypothesis*) del SDMO.

El soporte nutrometabólico⁷³ puede modificar la evolución del síndrome⁷⁴. Grimble⁷⁵ hace hincapié en los nutrientes con capacidad moduladora de la inflamación: los ácidos grasos de las series w-3 y w-9; los aminoácidos sulfurados, los antioxidantes. Es fundamental realizar nutrición enteral precoz⁷⁶.

Además de estas medidas generales, se han ensayado, con variable éxito, otras terapéuticas encaminadas a disminuir la respuesta sistémica, actuando sobre el mecanismo inflamatorio o sobre alguno de los procesos implicados. Los esteroides bloquean la síntesis de citocinas a nivel transcripcional, pero un metaanálisis realizado no ha demostrado su utilidad; los antiinflamatorios no esteroides (indometacina e ibuprofeno), muestran resultados contradictorios en animales de experimentación y negativos en humanos; los inhibidores de los leucotrienos parecen ser beneficiosos en el shock séptico; la inhibición por terapias combinadas de las vías metabólicas del ácido araquidónico parece más efectiva. La antitrombina III, las inmunoglobulinas, el glucagón, la naloxona, la heparina, el trasylol han sido empleados con resultados dudosos, anecdóticos y no contrastados.

Está por demostrar la utilidad de los captadores o barredores de radicales libres (lazaroides), del óxido nítrico⁷⁷, de la terapia génica⁷⁸ y de los factores de crecimiento, entre otros⁷⁹⁻⁸¹.

Las monocimas recombinantes específicas se han utilizado en pacientes malnutridos, y los antagonistas de receptores de la IL-1 en la sepsis, la artritis reumatoide y la enfermedad de injerto contra el huésped. Se han empleado la oxipentifilina y la amrinona (inhibidores de la fosfodiesterasa) que inhiben la producción de TNF a nivel de la pretranscripción.

Se están ensayando inhibidores de los mediadores tóxicos (sueros antiliposacáridos, antagonistas de la bradicinina, antagonistas del PAF, anticuerpos monoclonales anti-TNF α , receptores solubles del TNF, antagonistas de las prostaglandinas, IL-1ra, y anticuerpos frente a las selectinas).

Con el fin de mitigar el SIRS, se han ensayado anticuerpos monoclonales anti-TNF⁸², con resultados controvertidos⁸³, y se intenta eliminar mediadores utilizando sistemas de depuración extrarrenal (hemofiltración o hemodiafiltración continuas⁸⁴⁻⁸⁶).

El metaanálisis de Zeni et al⁸⁷, que recoge la bibliografía (23 ensayos clínicos) sobre este tema contenida en Embase y MedLine desde 1986 hasta julio de 1997, indica que por el momento ningún agente antiinflamatorio ha sido efectivo en el tratamiento de la sepsis. Estos mismos indican tres líneas futuras de investigación:

1. Análisis retrospectivos más profundos para identificar subpoblaciones de pacientes.
2. Ampliación de los ensayos clínicos.
3. Empleo de agentes antiinflamatorios de nueva generación, como los anticuerpos anti-CD14 (recep-

tores para la endotoxina), y los inhibidores de la proteincinasa, que bloquean las vías de transcripción de la respuesta inflamatoria, entre otros.

CONCLUSIÓN

La definición consensuada del SIRS ha permitido sintetizar diversos y no relacionados estadios de la enfermedad en un proceso universal, que permite categorizar, investigar y tratar la respuesta inflamatoria, tanto normal como anormal, del organismo ante una agresión.

Se van entendiendo mejor los acontecimientos celulares y humorales de la inflamación y de la respuesta inflamatoria sistémica, aunque los conocimientos globales en este campo son todavía muy limitados. Los nuevos conceptos de MARS, CARS y CHAOS, además del SIRS, abren nuevos horizontes a la investigación, hasta ahora poco fructífera, de posibles actuaciones que modifiquen favorablemente la evolución del síndrome inflamatorio. Los intentos de manipulación deben considerar que la respuesta inflamatoria es, en principio y a largo plazo, beneficiosa para el paciente. Ulteriores investigaciones experimentales y clínicas deberán desarrollar un esquema global del SIRS, sus síndromes asociados, su historia natural y las posibilidades de su modulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 864-874.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
3. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-374.
4. Simms HH. Mechanisms of immune suppression in critically ill patients. *New Horizons* 1999; 7: 147-157.
5. Bellingan G. Inflammatory cell activation in sepsis. *Br Med Bulletin* 1999; 55: 12-29.
6. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.125-1.128.
7. Bone RC, Grozdin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
8. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Horizons in Trauma Surgery. Surg Clin North Amer* 1995; 75: 257-277.
9. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1.638-1.652.
10. Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.107-1.116.
11. Henderson DC, Ripping JJ. Stimulus-dependent production of cytokines and pterins by peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Lett* 1995; 45: 29-34.
12. Tracery KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993; 21: 415-422.

13. Moldawer LL, Lowry SF. Interactions among proinflammatory cytokines and the classic-endocrine system in sepsis and inflammation. En: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 119-136.
14. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-463.
15. Kaufman P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 841-848.
16. Brockhaus M. Soluble TNF receptor: What is the significance. *Intensive Care Med* 1997; 23: 808-809.
17. Silva Mejías C, Gamboa Antiñolo F, López Cortés LF, Cruz Ruiz M, Pachón J. Interleukin-1 beta in pleural fluids of different etiologies. Its role as inflammatory mediator in empyema. *Chest* 1995; 108: 942-945.
18. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21: 258-263.
19. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-575.
20. Nielsen OH, Ciardelli T, Wu Z, Langholz E, Kirman I. Circulating soluble interleukin-2 receptor alpha and beta chain inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1.301-1.306.
21. Dipiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, Callaway DB, Hamilton RG, Mansberger AR Jr. Association of interleukin-4 plasma levels with traumatic injury and clinical course. *Arch Surg* 1995; 130: 1159-1162/1.162-1.163.
22. Marchand A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994; 343: 707-708.
23. Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA. Inflammatory and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.137-1.143.
24. Van Deventer SJH. Tolerance and susceptibility to bacterial endotoxins. En: Kinney JM, Tucker HN eds. *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 149-163.
25. Borregaard N, Kjeldsen L, Sengelev H, Diamond MS, Springer TA, Anderson HC, et al. Changes in subcellular localization and surface expression of L-selectin, alkaline phosphatase, and Mac-1 in human neutrophils during stimulation with inflammatory mediators. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 80-87.
26. Jakobsen PH, Morris-Jones S, Ronn A, Hviid L, Theander TG, Elhassan IM, et al. Increased plasma concentration of sICAM-1, sVCAM-1 and sELAM-1 in patients with *Plasmodium falciparum* or *P. vivax* malaria and association with disease severity. *Immunology* 1994; 83: 665-669.
27. Satoh S, Thompson AW, Nakamura K, Warty V, Todo S. Circulating ICAM-1, E-selectin, IL-2 receptor, and HLA class I in human small bowel, liver and small bowel-plus-liver transplant recipients. *Transplantation*, 1995; 60: 558-562.
28. Rosebloom AJ, Pinsky MR, Bruant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 1995; 274: 58-65.
29. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-755.
30. Nohe B, Dieterich HJ, Eichner M, Unertl K. Certain batches of albumin solutions influence the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1.381-1.385.
31. Christensen JP, Johansen J, Marker O, Thomsen AR. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) as an early and sensitive marker for virus-induced T cell activation. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 268-273.
32. Kaufmann P, Tilz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology*, 1996; 195: 209-219.
33. Boermeester MA, Van Leeuwen PA, Coyle SM, Wolbink GJ, Hack CE, Lowry SF. Interleukin-1 blockade attenuates release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. *Arch Surg* 1995; 130: 739-748.
34. Saatvedt K, Lindberg H, Michelsen S, Mollnes TE. Release of interleukin-6 and activation of complement during and after pediatric cardiopulmonary bypass. Effect of autotransfusion of shed mediastinal blood and ultrafiltration. *Cytokine* 1996; 8: 417-420.
35. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppische R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney International* 1995; 48: 1.563-1.570.
36. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.351-1.362.
37. García de Lorenzo A, López Martínez J, Añón JM, Sánchez Castilla M, Díaz Díaz D, Vaquero Collado C. Anterior pituitary and thyroid response after trauma. Modifying factors. *Intensive Care Med* 1997; 23: 188.
38. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
39. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infection. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333.
40. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Temprano Vázquez S, Díaz Abad R, Rebollo Ferreiro J, Del Nogal Sáez F. Short half-life proteins and cholesterol in septic patients: Inflammatory or nutritional markers? En: Roussos C. 8th European Congress of Intensive Care Medicine. II. Free papers, Bologna: Monduzzi Editore, 1995; 259-263.
41. Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with mon-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
42. Colten HR. Molecular and cellular control of the tissue-specific inflammatory response. En: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 137-148.
43. Duff GW. Cytokines and acute phase proteins in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 100 (S): 9-19.
44. Blackburn WD Jr. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol* 1994; 42 (S): 9-13.
45. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-605.
46. Kaezmierzak M, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wysocki H. Changes of acute phase proteins glycosylation profile as a possible prognostic marker in myocardial infarction. In *J Cardiol* 1995; 49: 201-207.
47. López Martínez J, Temprano Vázquez S, Sánchez Castilla M, Algorta Weber A, Jiménez Jiménez J, Del Nogal Sáez F. "Metabolismo del hierro en el paciente crítico. *Med Intensiva* 1995; 19: 285-292.
48. Sánchez Castilla M, López Martínez J, Teulon González M, Jiménez Jiménez J, Rodríguez Tato P, Asuero de Lis MS. Iron metabolism in elective surgery: The role of anaesthesia. En: Roussos C. 8th European Congress of Intensive Care Medicine. II. Free papers. Bologna: Monduzzi Editore, 1995; 281: 284.
49. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, et al. Estado del hierro corporal en los pacientes en estado crítico: significación de la ferritina sérica. *Intensive Care Med* (ed. española) 1989; 15: 181-188.
50. López Martínez J, Sánchez Castilla M, García Salazar MA, Jiménez Martín MJ, Moreno Porras I, Del Nogal Sáez F. Acute-phase proteins in septic patients. Prognostic related utility and restriction. *Intensive Care Med* 1997; 23 (S): 64.
51. Viedma JA, Pérez Matero M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 822-827.
52. Beezhold RF, Personius C. Fibronectin fragments stimulate tumor necrosis factor secretion by human monocytes. *J Leuk Biol* 1993; 51: 59-64.
53. Christiansen M, Hogdall CK, Brihmer C. Alpha-fetoprotein and the acute phase response. A study using acute pelvic inflammatory disease as a model system. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 71-79.

54. Lang CH, Dobrescu C, Bagby CJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose. *Endocrinology* 1992; 130: 43-52.
55. García de Lorenzo A, Añón JM, López Martínez J, Pelaez J, Sisón M, Sánchez Castilla M. Neuroendocrine and thyroid responses after trauma: Does head injury make a difference? *Crit Care Med* 1997; 25 (S1): A132.
56. Álvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32: 142-145.
57. Ortiz Leyba C, Zaldumbide Amézaga J, Planas Vila M. Soporte nutricional en la sepsis. En: Caparrós Fernández de Aguilar T, ed. Soporte metabólico nutricional del paciente crítico. Madrid: IDEPSA, 1993; 96-111.
58. Becares FJ, López Martínez J, De Juana P, Sánchez Castilla M, García B, et al. Valor pronóstico de los parámetros bioquímicos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp* 1997; 12 (S1): 31.
59. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Ordóñez González FJ, Temprano Vázquez S, García de Lorenzo A, Del Nogal Sáez F. Utilidad del colesterol como marcador nutrometabólico en el paciente séptico. *Nutr Hosp* 1995; 10: 24-31.
60. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles III CE, Cushing B, Grant Z. Inflammatory markers: Superior predictors of adverse outcome in blunt trauma patients? *Crit Care Med* 1994; 22: 667-672.
61. Schatzin A, Taylor PR, Carter CL, Hoover RN, Ziegler RG, Larson DB, et al. Serum cholesterol and cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Lancet* 1987; II: 298-301.
62. Rudman D, Mattson DE, Nagraj HS, Feller AG, Jackson DL, Caindec N, et al. Prognostic significance of serum cholesterol in nursing home men. *JPEN* 1988; 12: 155-158.
63. Giovannini I, Boldrini G, Ghiarla C, Giulianti F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 748-751.
64. Meijere C, Statius Muller MG, van Leeuwen PAM. The liver in the induction and regulation of the acute stress response. En: Revhaug A, ed. *Acute Catabolic State*. Berlin: Springer, 1996; 129-140.
65. Berendes E, Mollhoff T, van Aken H, Erren M, Deng M, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: An indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1.527-1.533.
66. Leithauser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 631-636.
67. Planas M, García A. Peroxidación lipídica en enfermos críticos. *Nutr Hosp* 1997; 12: 233-236.
68. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch G, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5.935-5.939.
69. Przewlocki R. Opioid systems and stress. En: Hertz A, ed. *Opioids II. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1993; 104/2: 293-324.
70. Jiménez Lendínez M, García de Lorenzo A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y disfunción orgánica. En: Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz C, Planas M, eds. *Manual de Medicina Intensiva*. Madrid: Mosby, 1996; 1-6.
71. Weissman C, Kemper M, Harding J. Response of critically ill patients to increased oxygen demand: Hemodynamic subsets. *Crit Care Med* 1994; 22: 1.809-1.816.
72. Álvarez Lerma F, Palomar Martínez M. Decálogo de normas para la utilización de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2000; 24: 69-77.
73. García de Lorenzo A, Culebras JM. Nutritional and Metabolic Support: Converging Concepts. *Nutrition* 1991; 7: 163-167.
74. García de Lorenzo A, López J, Planas M, Montejo JC, Añón JM; Caparrós T. Síndrome de estrés respiratorio agudo. Soporte nutro-metabólico. *Nutr Hosp* 1997; 12: 237-243.
75. Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clinical Science* 1996; 91: 121-130.
76. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and costcomparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1.489-1.496.
77. Albina JE, Reichner JS. Nitric oxide in inflammation and immunity. *New Horizons* 1995; 3: 46-64.
78. Buchman TG, Zehnbauser BA. Molecular biology in the intensive care unit: A framework for interpretation. *New Horizons* 1995; 3: 139-145.
79. Roith DL. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-640.
80. Gibson FAM, Hinds CJ. Growth hormone and insulin-like growth factors in critical illness. *Intensive Care Med* 1997; 23: 369-378.
81. García de Lorenzo A, Culebras JM. Hormonas, factores de crecimiento y fármacos en el metabolismo y la nutrición. *Nutr Hosp* 1995; 10: 297-305.
82. Wherry JC, Pennington JE, Wenzel RP. Tumor necrosis factor and the therapeutic potential of anti-tumor necrosis factor antibodies. *Critical Care Med* 1993; 21 (S10): 438-440.
83. Eidelman LA, Pizov R, Sprung CL. New therapeutic approaches in sepsis: a critical review. *Intensive Care Med* 1995; 21: 269-272.
84. Bellomo R, Tippling P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Critical Care Med* 1993; 21: 522-526.
85. Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF-alfa plasma concentration. *Intensive Care Med* 1997; 23: 878-884.
86. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Lozano Quintana MJ, Pérez Vela JL, Ambrós Checa A, Sánchez Casado M. Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 1997; 122: 902-908.
87. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 1997; 20: 1.095-1.110.