

R E V I S T A

ISSN 2007-932X

CONAMED

Volumen 22, Número 1, Enero - Marzo, 2017

Órgano Oficial de Difusión de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico

Miela 250 - Piso 8, esq. Eje 5 Sur (Eugenia), Col. Vértiz Narváez, Deleg. Benito Juárez, C.P. 03020, Ciudad de México

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE UNA CONSTITUCIÓN? // FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MUERTE FETAL // USO DE KITS EN LA TERAPIA ENDOVENOSA // EFECTO DE LAS GUARDIAS EN HABILIDADES COGNITIVAS // EL PROCESO CIVIL ELECTRÓNICO // ACCESO AL EXPEDIENTE CLÍNICO EN INVESTIGACIÓN // ESTUDIO CONCEPTUAL DE DIGNIDAD HUMANA // DATOS SANITARIOS // DESDE LA COCHRANE MÉXICO // LACTANCIA AL MOMENTO DE VACUNAR // BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA INFLAMACIÓN

MÉXICO

gob.mx/conamed

Revisión de las bases fisiopatológicas de la inflamación

*Inflammatory pathophysiology: A Review*Fernando Isaac Recio España¹, Jorge Alfonso Pérez Castro y Vázquez¹, Mayra Karina Avelleyra Calderón²**RESUMEN**

La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que causan lesión inflamatoria ha avanzado notablemente durante la última década. Sin embargo, este conocimiento no se ha traducido en avances clínicos importantes en el tratamiento de síndromes inflamatorios sistémicos aunque nuevos resultados prometedores se han obtenido en algunos escenarios (el uso de la proteína C activada en pacientes con sepsis o choque séptico).

Palabras Clave: Sepsis, Falla Orgánica Múltiple, SOFA.

ABSTRACT

During the last decade, the understanding of molecular and cellular level of inflammatory injury has increased, although this knowledge has not meant a critical change in the daily practice of systemic inflammatory syndromes even though promising results have come in some scenarios (Protein C usage in patients with sepsis or septic shock).

Keywords: Sepsis, Multiple Organ Failure, SOFA.

Fuente: Edward R. Sherwood, M.D., Ph.D. Current concept of the inflammatory response. The American Society of Anesthesiologists. 2002; 30:1 69-184.

¹ Subcomisión Médica, Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México

² Programa de Servicio Social en Investigación (SSICONAMED). Dirección General de Difusión e Investigación. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México.
Correspondencia: Dr. Jorge Alfonso Pérez Castro y Vázquez, Subcomisionado Médico. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Mitla no. 250, esq. eje 5 sur Eugenia, Colonia Vértiz Narvarte. C.P. 03600, Del. Benito Juárez, Ciudad de México. México.
Correo electrónico: japerez@conamed.gob.mx

Pregunta clínica

La respuesta inflamatoria es un proceso el cual no entendemos por completo, ¿los avances que se han logrado hasta ahora para develar su complejidad han influido positivamente en la detección y tratamiento actual?

Diseño

Tipo de estudio: revisión sistemática de documentos.

Forma de selección: todos los artículos publicados en medios de divulgación científica internacionales del año 2000 a la fecha en los que se explicara a nivel molecular la fisiopatología inflamatoria.

Pregunta de investigación y objetivo del estudio: Identificar cuáles son los avances actuales en la comprensión de la complejidad de la respuesta inflamatoria que han influido positivamente en la detección y tratamiento actual.

Metodología y población estudiada: Se revisaron los artículos sobre fisiopatología inflamatoria publicados durante el periodo de enero a abril de 2016.

Los artículos se identificaron a través del buscador del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine utilizando como palabras clave: *Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS, Inflammatory Pathophysiology, Sepsis Related Organ Failure Assessment* y SOFA. Se encontraron 23 artículos de los cuales 8 fueron de utilidad pero sólo 3 influyeron en la elaboración del texto, los otros 15 artículos fueron descartados debido a su exclusivo enfoque clínico en vez de fisiopatológico.

Comentario

La respuesta inflamatoria aguda ocurre en un periodo de horas o días en respuesta a la infección o lesión tisular. Este proceso es caracterizado por vasodilatación local, migración leucocitaria y exudado en el sitio de inflamación, en la mayoría de los casos es autolimitada, y se resuelve una vez que el estímulo se retira o repara por completo.

La inflamación crónica puede persistir semanas, meses o años y es caracterizada por la coexistencia de inflamación y reparación de mecanismos. Aunque a menudo ocurre en casos donde el estímulo no se puede eliminar del huésped, en la enfermedad autoinmune es una respuesta inflamatoria aberrante.

Fisiología de la respuesta inflamatoria.

El sistema *innato* monta la respuesta inicial cuyas fases comprenden la vasodilatación, incremento en la permeabilidad vascular, e infiltración celular. Los elementos celulares que lo componen son macrófagos, células dendríticas, células “*natural killer*” y neutrófilos, además de proteínas como el Complemento de reactantes de fase aguda y la cascada de coagulación, la actividad de mediadores no-citocinas de inflamación que determinan la magnitud de la respuesta.

El aumento del flujo sanguíneo local se debe a la *vasodilatación* causada por óxido nítrico (NO, nitric oxide) y prostaglandinas. Clínicamente se observa como aumento del calor y rubicundez.

Incremento en la permeabilidad vascular, resulta por la retracción del endotelio celular. La respuesta ocurre primariamente en las vénulas y produce un exudado rico en proteínas, su propósito es conducir mediadores solubles así como anticuerpos y proteínas de fase aguda en el sitio de la lesión. Clínicamente se traduce como edema y aumento de volumen.

Migración leucocitaria. El exudado rico en proteínas del compartimiento vascular produce hemoconcentración y estasis en el sitio de lesión lo que facilita el movimiento de leucocitos a la superficie del endotelio de vénulas y capilares, proceso llamado *migración*. La activación del endotelio celular por citocinas pro-inflamatorias induce la expresión en la superficie celular de proteínas llamadas selectinas, que causa la menor afinidad de la unión de leucocitos al endotelio, lo que los mantiene en estrecha proximidad al endotelio proceso llamado *rodamiento*.

La citocinas quimiotácticas, productos bacterianos y componentes del complemento promueven la migración de leucocitos al sitio de lesión. El infiltrado con neutrófilos predomina en la inflamación aguda, mientras las células mononucleares y monocitos son típicos de la inflamación crónica, esta migración específica de una población de linfocitos está regulada por quimiocinas.

La respuesta *adquirida* es inducida por la presentación de un antígeno a las células CD4⁺ Y CD8⁺ por los complejos de histocompatibilidad mayor clase I y II (MHC, major histocompatibility complexes) respectivamente. La respuesta inflamatoria funciona eficazmente para limitar la infección o lesión y promover la reparación de tejidos.

Fisiopatología de la respuesta pro-inflamatoria

La sepsis está asociada con el incremento de citocinas elevadas en la circulación, la activación de la cascada de coagulación y mediadores vasoactivos como NO, bradicinina y factor activador de plaquetas (PAF). Las citocinas elevadas pueden causar falla miocárdica, alteración del uso de oxígeno intracelular y disfunción metabólica como resistencia a la insulina o hiperglicemia. El incremento en la producción de NO y sus metabolitos producen la vasodilatación periférica disminuyendo la resistencia vascular e hipotensión. El NO genera especies reactivas del nitrógeno que conlleva a lesión pulmonar aguda, causando daño endotelial.

La activación inapropiada de la cascada de coagulación precipita la trombosis microvascular que puede contribuir a hipoperfusión tisular. Además la trombina amplifica el proceso inflamatorio ya que promueve la producción de citocinas mediante macrófagos y células endoteliales. Otros mediadores vasoactivos de la inflamación como PAF, bradicinina, histamina y leucotrienos contribuyen a la permeabilidad vascular promoviendo el desarrollo de edema pulmonar intersticial. La producción de especies reactivas del oxígeno, proteasas y componentes del complemento causan lesión a las células del huésped y puede contribuir a la falla orgánica.

Terapia anti-inflamatoria

El tratamiento de sepsis a través del bloqueo de mediadores pro-inflamatorios como TNF α , IL-1, PAF, bradicinina y prostaglandinas mediante receptores sTNF (s TNFR, soluble TNF receptors) o anticuerpos monoclonales TNF α además de otros enfoques anti-inflamatorios que se han estudiado son en gran medida ineficaces debido al fracaso de la terapia dirigida a neutralizar mediadores individuales.

Se han desarrollado estrategias con el objetivo de neutralizar, eliminar o inhibir la producción de varios mediadores inflamatorios. La hemofiltración ha demostrado que elimina mediadores de la inflamación, en particular IL - 6, de la sangre de los pacientes con sepsis; sin embargo, los niveles generales de plasma de citocinas pro-inflamatorias no disminuyeron significativamente posiblemente debido a la producción continua de estos mediadores.

El uso de glucocorticoides en pacientes sépticos se asoció con un aumento de la mortalidad, sin embargo, estudios recientes han demostrado que los

corticosteroides, en dosis de reemplazo, pueden mejorar la supervivencia en pacientes sépticos que son refractarios a una prueba de estimulación con corticotropina, por lo que se recomienda indicar la administración de corticosteroides, en esta dosis, en el tratamiento refractario sepsis y *shock séptico*. La evidencia indica que este enfoque puede ser beneficioso debido a su capacidad para aumentar la respuesta vascular a las catecolaminas y revertir la insuficiencia suprarrenal asociada con sepsis avanzada.

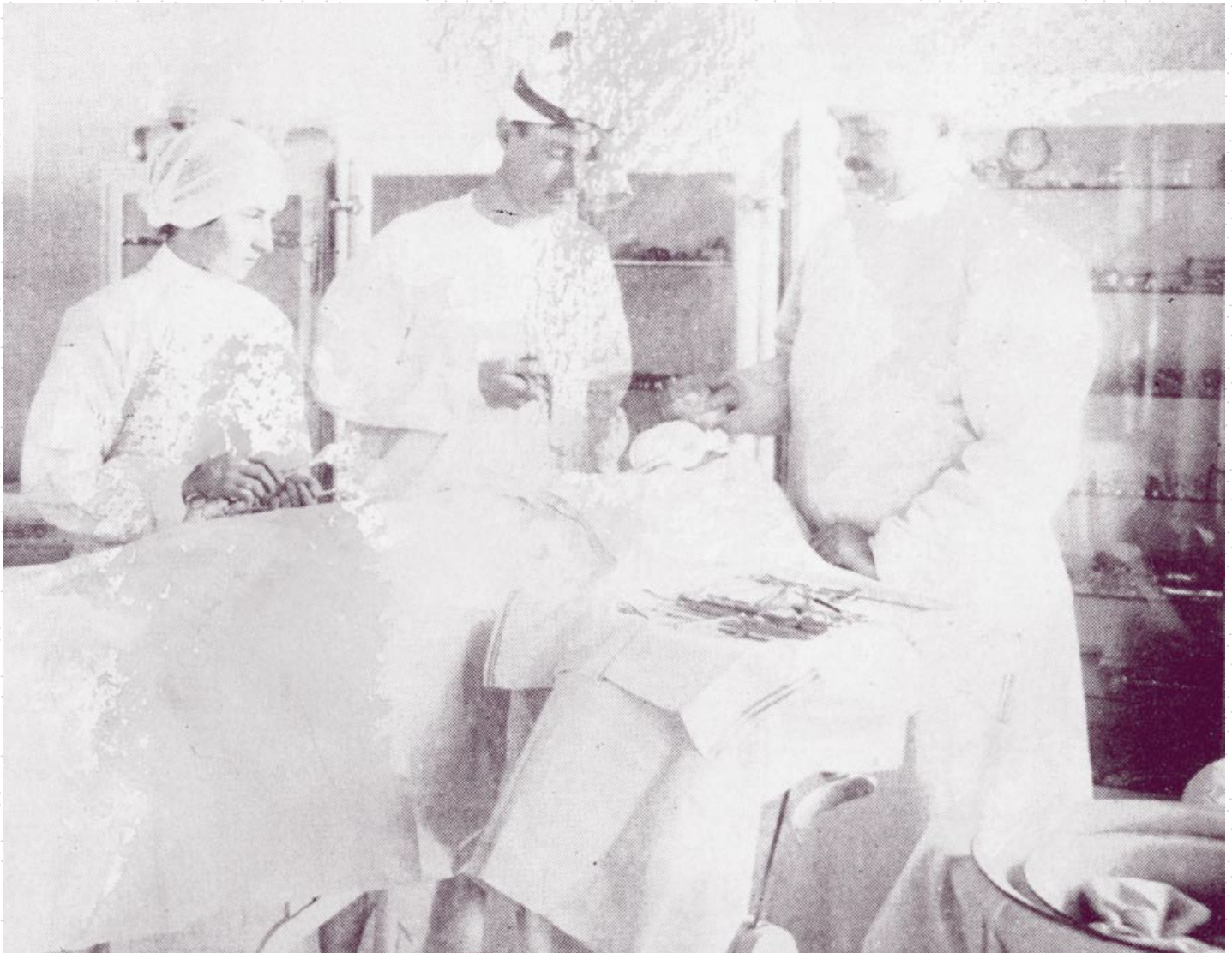
Estudios recientes han demostrado que la administración de proteína C activada en la sepsis mejorará 28 - días supervivencia en aproximadamente un 10%. *Surviving Sepsis Campaign* recomendó recientemente el uso de la proteína C activada en los pacientes con *shock séptico*.

Métodos generales para minimizar la lesión inflamatoria en el quirófano y UCI

Los factores que son importantes en la limitación de la extensión de la lesión inflamatoria y oxidativa y, en muchos casos, la disminución de la incidencia de *shock* y disfunción de órganos son el apoyo nutricional adecuado, la reposición de líquidos, la optimización de la perfusión tisular, la entrega de oxígeno y la escisión de tejido necrótico.

Un factor crítico es el volumen en la reanimación temprana y el restablecimiento de la perfusión tisular. Actualmente, no hay diferencias en los resultados al comparar el uso de cristaloides y coloides; por lo tanto, ambos tipos de fluido se consideran aceptables. Un soporte nutricional adecuado es también un factor importante en el tratamiento de pacientes con lesiones graves. La alimentación enteral suplementado con glutamina, arginina, ácidos grasos omega - 3 y los nucleótidos han demostrado reducir las complicaciones infecciosas en pacientes traumatizados.

Los efectos de los agentes anestésicos específicos sobre la función inmune no están claros. Se ha descrito una amplia gama de efectos para los anestésicos locales, opioides, barbitúricos, benzodiacepinas y propofol. Muchos de estos resultados son contradictorios y parece ser dependiente de la dosis, el parámetro inmunológico estudiado y las condiciones experimentales. El enfoque más prometedor disponible es el uso de la anestesia epidural para atenuar la respuesta neuroendocrina en la cirugía electiva. Algunos estudios indican que el uso de la



anestesia epidural puede disminuir los niveles sistémicos de cortisol y la IL-6, así como mantener la función Th1 durante el período perioperatorio, sigue sin determinarse si esto se traduce en disminución de la morbilidad asociada con la inflamación o la reducción de las complicaciones infecciosas.

Conclusiones

La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que causan lesión inflamatoria ha avanzado notablemente durante la última década. Sin embargo, este conocimiento no se ha traducido en avances clínicos importantes en el tratamiento de síndromes inflamatorios sistémicos aunque nuevos resultados prometedores se han obtenido en algunos

escenarios (el uso de la proteína C activada en pacientes con sepsis o *shock séptico*).

Referencias

1. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128:525–532.
2. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*. 2013;40:375–381.
3. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185–2196.