

Monografía

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

José Mauricio Valero González,¹ Pedro Ruiz Ramírez¹¹Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda, ISSSTE"**Resumen**

Revisión sobre los conceptos, la fisiopatología molecular y el tratamiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y su relación con el Choque Séptico y el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS). Se hace evidente la complejidad de las alteraciones bioquímicas intra y extracelulares que, en última instancia trastornan la homeostasis.

Palabras clave: *SIRS, MODS, choque séptico, citoquinas, IL-1, TNF±.*

Summary

A revision on concept, molecular physiopathology and treatment of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and its relation with Septic Shock and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) is made. It becomes evident the great complexity of biochemical changes, intra and extracellular that, eventually, affect the homeostasis.

Key words: *SIRS, MODS, Septic Shock, Cytokines, IL-1, TNF±.*

Generalidades

Se entiende como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) la respuesta endotelial generalizada que se produce en el organismo como producto de una agresión física, química o biológica. Cuando el agente causal es de tipo biológico (bacteria, virus, hongo, parásito) se habla específicamente de sepsis, lo que quiere decir que toda sepsis es SIRS pero no en sentido inverso. El estudio extensivo de dicho fenómeno ha permitido crear o redefinir varios conceptos los cuales incluyen además, bacteremia, sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple¹, agregándose recientemente el Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria (CARS) y el Síndrome de Respuesta Antagónico Mixto (MARS)².

El SIRS también ha sido definido como una reacción anormal de tipo inflamatorio, generalizada a órganos remotos al

sitio de la agresión inicial. Se ha comentado su presencia frecuente en pacientes severamente descompensados tales como los quemados, policontundidos, postoperados de cirugía mayor, pancreatitis, enfermedad vascular cerebral, etc. y, obviamente, en individuos con procesos infecciosos severos como fiebre tifoidea, brucelosis, hepatitis viral, etc. El SIRS está caracterizado por manifestaciones clínicas de hipermetabolismo observado a menudo en lesiones graves. En la actualidad reemplaza al término anteriormente utilizado de síndrome séptico y se establece por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) temperatura **Mayor** de 38 °C o menor de 36 °C; 2) frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos x' ; 3) taquipnea, con frecuencia respiratoria mayor de 20 X' o una pCO₂ <32 mmHg; 4) leucocitos mayor de 12 000 o menor de 4 000 ó más del 10% de bandas.^{3,4}

La variedad de SIRS más estudiada y mejor comprendida es la consecutiva a sepsis, recordando que cuando el SIRS es debido a procesos infecciosos los términos Sepsis y SIRS son sinónimos. La sepsis se considera como la causa principal de mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos tanto médicas como quirúrgicas, en los EUA según el Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades ocupa el tercer lugar como causa de muerte infecciosa.

La sepsis y sus secuelas representan estados progresivos de la misma enfermedad —una respuesta sistémica a un proceso infeccioso, mediado por la liberación de citoquinas derivadas de macrófagos y otras células, que interactúan con receptores de órganos blanco—. Cuando la lesión primaria no es de tipo infeccioso se habla de SIRS ; de una o de otra forma ambos procesos pueden evolucionar a choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple (figura 1), situación que ha generado gran confusión en cuanto a la fisiopatología y los términos que deben ser utilizados. Dichas definiciones fueron reportadas por el American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, en 1992¹.

El SIRS es de temerse en la mayoría de los pacientes admitidos en una Unidad de Terapia Intensiva porque es una respuesta a la lesión tisular y la taquicardia, fiebre y leucocitosis no son específicas. La respuesta normal al estrés y a la lesión ha sido ampliamente descrita e incluye una serie de cambios cardiovasculares, dentro de los que destacan un au-

mento en la frecuencia cardíaca, en la contractilidad, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. La respuesta neuroendocrina incluye aumento en la liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina. Las secuencias de la coagulación, complemento y fibrinólisis son activadas. La falla para que se autorregulen estos eventos durante el estrés es definitivamente anormal. El efecto de estos cambios ocurre dentro de los tres a cinco días después de la lesión y disminuye hacia el 7^o a 10^o día. Una disminución progresiva en el requerimiento de líquidos, de la frecuencia cardíaca y la temperatura, seguidos de diuresis espontánea anuncian un curso clínico sin complicaciones y hacia la mejoría.⁵ No obstante un grupo de pacientes persisten con taquicardia, taquipnea, fiebre y estado hipermetabólico generalizado, como a menudo se observa en lesiones traumáticas extensas, pancreatitis, quemaduras o infecciones. La lesión pulmonar primaria (ALI) y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto son manifestaciones específicas de lesión en otros órganos en el SIRS y pueden ser parte del MODS ; otras alteraciones que constituyen el MODS son trastornos hematológicos que pueden incluir anemia, leucopenia y coagulopatías (disminución en el 25% de la cifra basal de plaquetas y cualquier prolongación del tiempo de protrombina) ; falla renal aguda definida como el aumento agudo en la concentración sérica de creatinina por arriba de 2 mg/dL; acidosis láctica cuando el nivel plasmático de lactato es mayor de 2 mmol/L ; encefalopatía manifestada por cambios mentales con una escala de Glasgow igual o menor de 11 puntos ; he-

morragia gastrointestinal y deterioro hepático. El desenlace fatal se presenta alrededor del decimocuarto al vigesimoprimero día después de la lesión inicial.

De cómo el SIRS que no es un estado infeccioso evoluciona a choque séptico ha sido explicado en base a la hipótesis que define al intestino como una superficie que cuando es afectada por inflamación, permite el paso de bacterias o sus toxinas al torrente circulatorio. Este fenómeno llamado translocación bacteriana sugiere que los cambios en la barrera gastrointestinal pueden ocurrir en lesiones tales como quemaduras, trauma y shock, permitiendo el desarrollo del fenómeno mencionado en forma descontrolada y continua según comenta Cerra desde 1987 (figura 2).⁵

El término "Falla Sistémica Secuencial" fue propuesto inicialmente por Tilney a principios de los 70 pero fue hasta 1975 que se reportó por primera vez la muerte de tres pacientes con MODS; otros nombres que se han utilizado designan etapas que se suceden en serie de este mismo proceso dinámico y continuo más bien que entidades separadas.^{6,7}

El MODS es la mejor forma de describir la serie de cambios que ocurren en un órgano o sistema después de una lesión de importancia como las ya comentadas, agregando aspiración, transfusión múltiple y contusión pulmonar, entre otras. La disfunción puede incluir la falla completa de un órgano o una falla bioquímica que puede o no detectarse clínicamente. Para entender el origen de dichos cambios fisiopatológicos se han estudiado una serie de sustancias llamadas citoquinas, las cuales tienen la característica de brindar protección si su actividad es localizada, pero si su acción

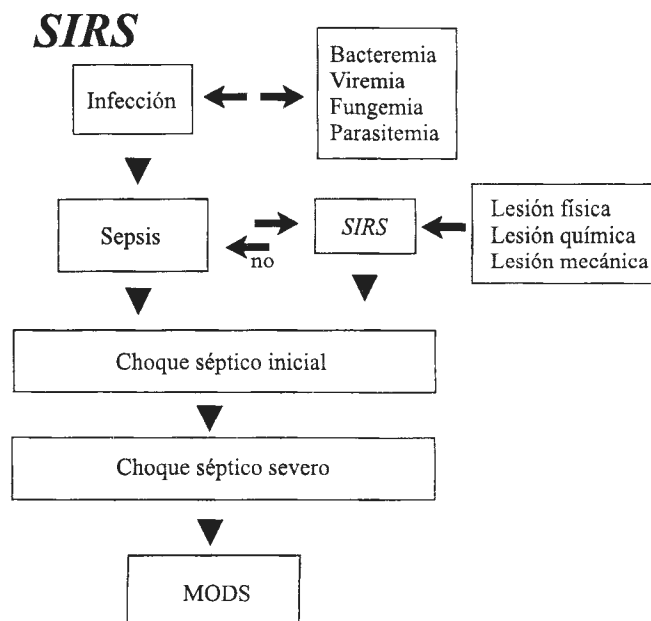


Figura 1.

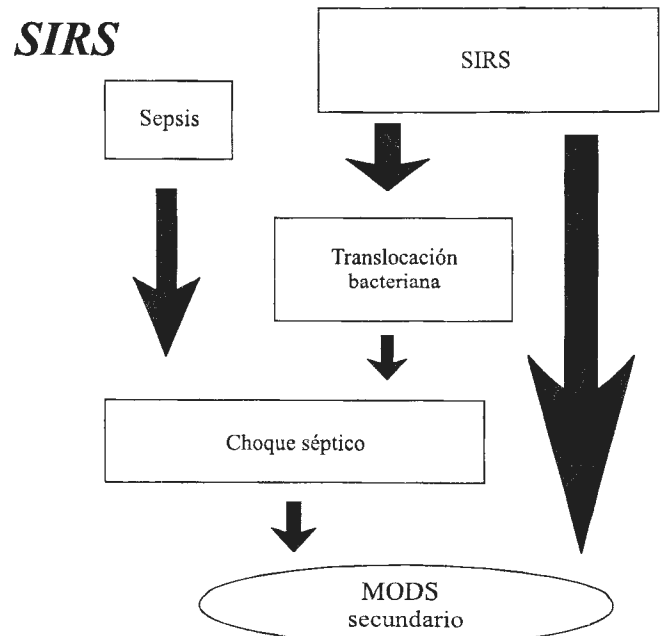


Figura 2.

es generalizada llevan a los cambios de disfunción orgánica múltiple, Bone postula el desarrollo de tres etapas durante el SIRS ; la primera, caracterizada por una producción local de citoquinas en respuesta a una lesión o infección ; la segunda, por la liberación protectora de una pequeña cantidad de citoquinas a la circulación sistémica y la tercera, manifestada por una reacción masiva generalizada, donde las citoquinas se vuelven destructoras por alterar la integridad de los capilares y la perfusión final de los órganos.⁸ Como puede entenderse son múltiples las condiciones que causan incremento en los niveles de citoquinas, por ejemplo: SIDA, edad avanzada, alcohol, cirrosis hepática, asma, aterosclerosis, tiroiditis autoinmune, necrosis intestinal, reanimación cardiopulmonar, insuficiencia cardiaca, neumoniosis, diabetes, reacción de injerto contra huésped, hemodiálisis, lesiones por isquemia, leucemias, infarto cardiaco, osteomielitis, ovulación, osteoporosis, parasitosis artritis reumatoide, ejercicio extremo, lupus y angina de pecho. Lo anterior ha permitido identificar una respuesta masiva proinflamatoria y una respuesta antiinflamatoria de tipo compensatorio: cuan-

do el equilibrio de estas dos fuerzas se pierde sobreviene un desbalance proinflamatorio sistémico que lleva al estado de shock, trasudación capilar y defectos en la coagulación. Por otra parte, un desbalance antiinflamatorio puede resultar en alergia e inmunosupresión. Estas fuerzas pueden retroalimentarse recíprocamente creando cada vez más un estado destructivo de disonancia inmunológica.⁹

En abril de 1997 Roger Bone, antes de su deceso, a los términos ya mencionados de bacteremia, SIRS, sepsis, sepsis severa y MODS propuso añadir el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) y el síndrome mixto de respuesta antagónica (MARS). Insistentemente se ha mencionado a la reacción inflamatoria masiva como la causa de SIRS y MODS, debiendo entender ahora que esta reacción es solamente la mitad del panorama. Actualmente está claro que después de la lesión inicial, se produce una liberación de mediadores proinflamatorios que desencadenan una respuesta antiinflamatoria compensatoria como fenómeno secundario, que puede ser paralela o mayor al episodio proinflamatorio. La finalidad de esta reacción antiinflamatoria es contrarrestar la síntesis de mediadores proinflamatorios y regular sus efectos para restaurar la homeostasis. Inmunofisiológicamente Zedler ha podido diferenciar el CARS del SIRS mediante el estudio de citoquinas en pacientes quemados demostrando la mayor respuesta antiinflamatoria.² La mayoría de los individuos son capaces de mantener un balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios pudiendo restaurar la homeostasis; sin embargo en algunos pacientes una variedad de fuerzas conspiran para romper este balance resultando en SIRS y MODS.

En resumen, actualmente se identifican cinco estadios en el desarrollo de disfunción orgánica múltiple: 1) reacción local en el sitio de lesión o infección, 2) respuesta sistémica inicial, 3) inflamación masiva sistémica (SIRS), 4) inmunosupresión excesiva (CARS) y 5) disonancia inmunológica.

Fisiopatología molecular. Como ya hemos visto, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es el término que recibe la respuesta generalizada del huésped a una agresión, y consiste en un proceso inflamatorio sistémico, originado por diversas causas : pancreatitis, hemorragia, pacientes politraumatizados, infecciones por hongos, por parásitos, así como por bacterias;⁸ en el cual existe liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁹

1. Después de la agresión, cualquiera que ésta sea, se presenta liberación de factor de necrosis tumoral (TNF α) por los fagocitos mononucleares; en el caso de que la etiología sea infecciosa la activación de dichas células ocurre por la liberación de lipopolisacáridos que se fijan a sus receptores Cd 14,¹⁰ o bien cuando se trata de otra causa, como por ejemplo pancreatitis o traumatismo, se libera TNF por la activación de fagocitos mononucleares y linfocitos T cooperadores (TH1) y la liberación de productos derivados del ácido araquidónico.

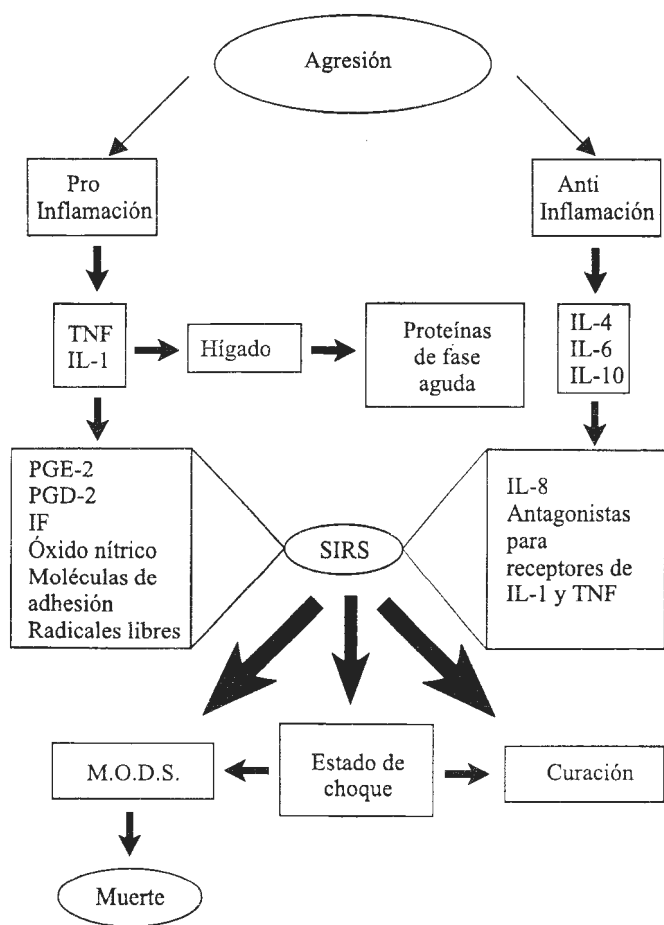


Figura 3.

Dicho de otra manera, cualquiera que sea su etiología el efecto será el mismo. Liberación de TNF (figura 3).

TNF funciona como pirógeno endógeno, ya que actúa a nivel hipotalámico provocando fiebre, dato importante para el diagnóstico de SIRS. El TNF tiene otras acciones sistémicas y locales: funciona como quimiotáctico promoviendo la salida de polimorfonucleares (PMN) al intersticio; es un mitógeno; induce en las células endoteliales la producción de prostaglandinas, interleucina seis (IL-6) y factor procoagulante; genera la liberación de moléculas de adhesión.¹¹

1. La interleucina 1 (IL-1 β) es producida por monocitos, macrófagos, células epiteliales y células endoteliales por acción de TNF o bien por daño tisular;¹² además de ser un pirógeno endógeno, provoca anorexia, mialgias, artralgias, cefalea, hipotensión de moderada a severa e incrementa las plaquetas circulantes.

2. Después de haberse liberado TNF α \pm e IL-1 β al mismo tiempo, se encuentran en la circulación moléculas de adhesión, las que tienen varias acciones en el SIRS : provocan la adhesión de leucocitos al endotelio vascular (principalmente de células polimorfonucleares) y aumentan la salida de dichas células al intersticio, con la consecuente liberación de radicales libres, H₂O₂, e inflamación local. Los PMN se cree que juegan un rol importante al aumentar sus receptores CD-32w con incremento en la fagocitosis y aumento también del poder oxidativo. Además, estas moléculas permiten la adhesión de plaquetas y la activación de la secuencia de la coagulación al activar el factor XII de la vía intrínseca, y el factor V de la vía extrínseca, así como el sistema de la fibrinólisis, con la subsecuente obstrucción del vaso, lo que aumenta su presión y la salida de líquido al intersticio^{10,13,14}.

Como dato relevante se ha referido la presencia de CD 11b y CD35 en el SIRS, aunque Alan J. Rosenbloom y colaboradores no encontraron correlación entre la densidad de dichos receptores de PMN con la severidad del cuadro.¹⁵

1. TNF tiene a su cargo la liberación de nitratos, nitritos y endotelinas, comunes en los pacientes de SIRS con hipotensión. El óxido nítrico se produce por las células endoteliales, fisiológicamente actúa sobre el GMP cíclico provoca vasodilatación y contribuye así a la regulación del tono vascular pulmonar ; en pacientes con SIRS baja la tensión vascular pulmonar^{16,17} y esto condiciona vasodilatación y disminución del riesgo sanguíneo tisular.

La liberación de H₂O₂ y radicales libres provoca lesión de la pared celular y liberación de productos derivados del ácido araquidónico, con la consecuente vasodilatación tanto a nivel local como sistémico contribuyendo así a la hipotensión.

Los productos derivados del ácido araquidónico participan en la inflamación local, específicamente la prostaglandina E2 al combinarse con bradicinina e histamina provoca edema; el tromboxano B-2 y las prostaglandinas F-1 \pm , F-2 \pm y D-2 aumentan la permeabilidad vascular, el leucotrieno B-

4 en presencia de prostaciclina aumenta la exudación de plasma hacia el espacio intersticial, así mismo favorece la quimiotaxis y la degranulación de polimorfonucleares que se encuentran atraídos al sitio de lesión.¹² Algunos también son vasoconstrictores, contribuyendo de esta manera a las alteraciones sistémicas.

No de menos importancia es el hecho de que los pacientes con SIRS y MODS pueden cursar con coagulación intravascular diseminada (CID) por la activación de la vía intrínseca (a través del factor XII) con los componentes de la pared del vaso o bien por componentes de la pared celular bacteriana tanto gram positivas como negativas¹³.

1. Existen también interleucinas antiinflamatorias tal es el caso de IL-4, IL-6, IL-10, e IL-11, así como sustancias no descubiertas: el objeto de su liberación es mantener la homeostasis frente a una agresión.⁹

IL-6 es una citoquina multifuncional que hasta hace poco se conocía como proinflamatoria y que en este momento se encuentra catalogada como citoquina antiinflamatoria^{14,18,19,29} es producida por múltiples células como: células T, células B, monocitos, macrófagos alveolares, células de Kupffer, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, células del estroma de la médula ósea, células endoteliales, fibroblastos, keratocitos, células epiteliales, células del epitelio bronquial, enterocitos, sinoviocitos, células de microglia, astrocitos, células del mesangio y células de la musculatura lisa.¹⁸ Sus acciones son la proliferación, diferenciación y maduración de progenitores hematopoyéticos, la regulación hormonal de ciertos carcinomas y el control de la actividad metabólica celular. La IL-6 es un modulador de la inflamación sistémica y local bajo dos mecanismos: 1.- La disminución en la producción de IL-1 y TNF y 2.- Incrementar la producción de antagonistas de receptores para TNF e IL-1.^{17,18}

Se han encontrado niveles altos de IL-6 en pacientes operados, con pico máximo a las cuatro horas post-colecistectomía ; también en pacientes con cirugía aórtica se encontraron elevados sus niveles 48-72 horas después. Así mismo se ha encontrado que hay niveles menores de IL-6 en cirugía laparoscópica en comparación a la cirugía a cielo abierto. Por todo lo anterior se ha considerado a esta citoquina un indicador en la respuesta de fase aguda.

La IL-6 es en parte responsable del proceso antiinflamatorio pues incrementa la producción de antagonistas para receptores de TNF e IL-1.¹⁶

La IL-4 es producida por células T y basófilos/mastocitos, su acción en el SIRS es de gran interés al inhibir la función del macrófago, bloquea la citotoxicidad, suprime la producción espontánea e inducida de IL-1 β , TNF α y PGE-2, IL-6, IL-8 y óxido nítrico, e induce a los monocitos a la síntesis del antagonista para el receptor de IL-1, la producción de IgG-1 e IgE por células B e inhibe la generación inducida de IL-2 de células destructoras activadas.

IL-4 inhibe la secreción de colagenasa intersticial y colagenasa tipo VI disminuyendo así la degradación de la matriz extracelular inducida por macrófagos.¹⁶

La IL-10 es producida por células T, macrófagos y algunas subpoblaciones de células B. Se le conoce como una citoquina que inhibe la secreción de sustancias proinflamatorias: como IL-1, el factor estimulante de colonias de granulocitos y los macrófagos (GM-CSF), TNF α , IL-6 e IL-8; además, inhibe la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II y disminuye la producción de IL-2 e interferón gamma (IF) junto con la respuesta de células T citotóxicas¹⁶.

En resumen, desde el inicio del Síndrome existe mediación de interleucinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, las que se liberan para tratar de mantener la homeostasis del huésped; el balance de las mismas, puede conducir al individuo por un lado al equilibrio, dando oportunidad a que se resuelva la patología que dio origen al SIRS y concomitantemente a la curación; por otro lado, al desequilibrio de citoquinas con predominio de aquellas proinflamatorias produciéndose entonces un estado de inmunosupresión o de disonancia inmunológica.

Tratamiento

Cuando nos enfrentamos a una entidad clínica tan complicada como lo es el SIRS resulta difícil definir pautas de tratamiento y pretender seguir un orden dado. Está claro que hay que restaurar el transporte de oxígeno, proveer el soporte metabólico y obtener el control de la situación lo antes posible. La finalidad es aumentar la liberación de oxígeno a los tejidos, mejorar el gasto cardiaco, las cifras de hemoglobina, y la saturación arterial de oxígeno hasta que el lactato disminuya. El gasto cardiaco mejora manipulando la precarga, la postcarga y la contractilidad. Cuando el transporte de oxígeno ha sido restaurado debe comenzarse con el soporte metabólico tendiente a mantener el equilibrio nitrogenado, teniendo en mente que los requerimientos calóricos necesarios pueden ser hasta de 105 cal/kg/peso y los carbohidratos no deben exceder los 5 gr/kg/día por el riesgo de lipogénesis hepática y la producción excesiva de CO₂. El uso excesivo de emulsiones grasas de ácidos grasos n-6 de cadena larga pueden ocasionar hipoxemia, bacteremia y problemas inmunes. Deben evitarse los ácidos grasos omega 6 poliinsaturados por ser precursores del ácido araquidónico y preferir los omega 3 poliinsaturados que reducen la producción de eicosanoides y alteran la liberación de IL-1 y TNF. El aporte proteico debe de ser de 1.5 a 2 gr/kg/peso/día.⁵

En base al papel definitivo que juegan las citoquinas, desde principios de los 90, se ha pretendido desarrollar una "estrategia anticitoquinas", es decir, el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes, anticuerpos anti-receptor, antago-

nistas de receptores, receptores solubles e inhibidores de enzimas específicas.¹⁷

Los anticuerpos monoclonales sintetizados hasta la fecha incluyen el anti-TNF- \pm y el anti-IL-6.^{22,23} Los anticuerpos anti-receptor de citoquinas se unen a la superficie celular sensible y previenen la liberación de estas sustancias, el más estudiado a la fecha es el anti-IL-1 receptor.^{22,24}

La tecnología recombinante también ha permitido desarrollar una forma no glucosilada de IL-1 capaz de interactuar con los receptores y bloquearlos llamada IL-1^{Ra} (antagonista de receptores de IL-1).²¹ Por otra parte se han descrito inhibidores solubles para IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 y TNF α . Estas estructuras son similares a la porción extracelular del receptor específico y son capaces de unirse a las citoquinas en el torrente circulatorio. Se ha visto que los linfocitos activados liberan una forma soluble del receptor de IL-2 que es el resultado de una acción proteolítica del cuerpo extracelular del receptor.

Dentro de los inhibidores de enzimas específicas se encuentra el inhibidor de la enzima convertidora de IL-1 que previene la formación de IL-1.²³

Aparentemente existen ventajas al inhibir al mismo tiempo IL-1 y TNF- α , sin embargo, en el SIRS esto pudiera no ser benéfico en algunas circunstancias, por ejemplo, después del estímulo con alguna de ellas la producción de Factor Activador de Plaquetas, prostaglandinas y óxido nítrico bloquean las citoquinas pero no reducen la expresión de estas moléculas pequeñas, por lo que es posible que al bloquear estas citoquinas empeoren los pacientes por *suprimirse funciones inmunes elementales*.

Finalmente, insistiremos en que existen otras formas más sencillas de disminuir la producción de citoquinas incluyendo los corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los ya comentados ácidos grasos omega-3. Otras opciones, son el uso de citoquinas antiinflamatorias como la IL-4 y la IL-10 exógenas y los anticuerpos monoclonales anti-endotoxina.²⁵

Otros tratamientos que se comenta se han utilizado en el SIRS incluyen el uso de prostaglandinas (E₁, I₁), otros inhibidores de la inflamación (inhibidor de CI, inhibidores del ácido araquidónico, inhibidores de neutrófilos), moduladores de la coagulación (antitrombina III, Proteína C, trombo-modulina, activadores del plasminógeno) y otros, como descontaminación intestinal, antihistamínicos, naloxona, glucagón, surfactante, bloqueadores de canales de calcio, factores de crecimiento, hormona de crecimiento y hormona liberadora de tiroxina.²²

Referencias

1. Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

- Consensus Conference Committee. CHEST 1992;101(6):1644-1655.
2. Bone R, Grodzin Ch, Balk R. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. CHEST 1997;112(1):235-243.
3. Bone R. Sepsis, Sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) JAMA 1995;273(2):155-156.
4. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 1995;273(2):117-123.
5. Beal A, Cerra F. Multiple organ failure syndrome in the 1990s JAMA 1994;271(3):226-233.
6. Bone R. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. JAMA 1992;268(24):3452-3456.
7. Benjamin E, Leibowitz A, Oropello J et al. Systemic hypoxic and inflammatory syndrome. An alternative designation for "sepsis syndrome". Crit Care Med 1992;20(5):680-682.
8. Bone R. 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(1):163-172.
9. Bone R. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996;125(8):680-687.
10. Daville T, Giroir J. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immunotherapy. Infection 1993;21(5):279-290.
11. Borton Ch. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestation. Crit Care Med 1996;24(8):1408-1416.
12. León R, Ochoa A. Respuesta metabólica ante la cirugía. Modificaciones locales. Acta Pediat Méx 1994;15(3):132-138.
13. Pixley R, Zellis S, Bankes P et al. Prognostic value of assessing contact system activation and factor V in systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1995;23(1):41-45.
14. Simms H, Amico D. Polymorphonuclear leukocyte dysregulation during the systemic inflammatory response syndrome. Blood 1994;83(859):1398-1407.
15. Rosenbloom A. Leucocyte Activation in the peripheral blood of Patients with Cirrhosis of the liver and SIRS, JAMA 1995;274(1):58-64.
16. Lorente J, Landin L, Pablo de Raúl et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. Crit Care Med 1993;21(9):1287-1295.
17. Dinarello Ch, Gelfand J, Wolff S. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA 1993;269(14):1829-1835.
18. Nielsen O, Koppen T, Rudiger N, et al. Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. Digestive Disease and Science 1996;41(9):1786-1793.
19. Tilg H, Trehu E, Atkins M et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: introduction of circulating interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p 55 Blood 1994;83(1):113-118.
20. Biffl W, Moore M, Moore M, et al. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? Ann Surg 1996;224(5):647-664.
21. Bone R. A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis, JAMA 1991;266(12):1686-1691.
22. Christman J. Potential treatment of sepsis syndrome with cytokine specific agents. CHEST 1992;102(2):613-617.
23. Abraham E, Wunderink R, Silverman H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor \pm in patients with sepsis syndrome. JAMA 1995;273(12):934-941.
24. Dinarello CH, Wolff S. The role of interleukin-1 in disease. N Engl J Med 1993;328(2):106-113.
25. Wensel R. Anti-endotoxin monoclonal antibodies. N Engl J Med 1992;326(17):1151-1153.

En operación pagada por precio convenido, si se complica y prolonga ya no cargar visitas y curaciones; dirán, y con razón: fue un mal negocio para el enfermo, pero bueno para el médico.

Dentro del utilitarismo profesional es preferible pecar de blando, que de duro; es más noble sembrar semilla de bendición que de maldición, y más hermoso dejar recuerdos gratos que ingratos. El objeto primordial de la vida no es hacer dinero.

Dr. Gonzalo Castañeda