



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN CANINOS Y
FELINOS**

“por”

Florencia SOLLIÉ PODESTÁ

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2016**

PÁGINA DE APROBACIÓN:

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa: _____

Dr. Gabriel Semiglia

Segundo miembro: _____

Dr. Pedro Martino

Tercer miembro: _____

Dr. Fernando Fumagalli

Fecha de aprobación: 2 de diciembre del 2016

Autor _____

Br. Florencia Sollier Podestá

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Veterinaria, que permitió comenzar mi formación y reafirmar mi vocación. A todos los docentes, en especial a aquellos que incentivaron mi desarrollo académico y personal, desarrollaron en mí un pensamiento crítico y generaron la inquietud de ir por más, mostrándome que esta etapa culminada es solo el comienzo.

A mi tutor, Dr. Pedro Martino, por su paciencia, su confianza, y por su tiempo.

A todos los funcionarios de biblioteca y hemeroteca, por su buena disposición, en especial a Rosina, por su eficiencia y su calidez.

A Daniela Izquierdo, por responder mis interminables preguntas, y por su gran colaboración en ésta última etapa de la carrera.

A mis amigos, que han entendido mis ausencias, y me han acompañado en las alegrías y las tristezas de este camino.

A los animales, en especial a los que me rodean a diario: Pavlova, Ray y Julieta, mi fiel compañera de estudio.

Por último, quiero agradecer a los que han transitado este camino diariamente a mi lado, quienes más conocen el amor que siento por esta profesión, y por tanto, han disfrutado conmigo los logros, y me han acompañado en mis tropiezos. Gracias por la paciencia y por la incondicionalidad: mamá, papá, Mati, abuelo, abuela y a mi compañero, Nacho.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	6
1. RESUMEN	7
2. SUMMARY	8
3. INTRODUCCIÓN	9
4. OBJETIVOS	11
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
5. Respuesta inflamatoria	12
5.1. Inflamación aguda.....	12
5.1.1. Reacciones de los vasos a en la inflamación.....	14
5.1.1.1. Vasodilatación.....	14
5.1.1.2. Incremento de la permeabilidad microvascular.....	15
5.1.2. Migración leucocitaria.....	16
5.1.2.1. Marginación, rodamiento y adherencia de leucocitos al endotelio.....	16
5.1.2.2. Migración de los leucocitos a través del endotelio.....	18
5.1.2.3. Quimiotaxis de los leucocitos.....	18
6. El concepto “SRIS”	20
7. Fisiopatología del SRIS	23
7.1. Fases evolutivas del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	23
7.1.1. Respuesta inflamatoria local.....	23
7.1.2. Respuesta inflamatoria sistémica inicial.....	24
7.1.3. Respuesta inflamatoria masiva.....	25
7.1.4. Inmunosupresión excesiva.....	26
7.1.5. Disonancia inmunológica.....	27
8. El concepto “MODS”	28
8.1. Disfunción respiratoria.....	28
8.2. Disfunción renal.....	29
8.3. Disfunción cardiovascular.....	29
8.4. Disfunción microcirculatoria.....	29
8.5. Disfunción neurológica.....	30
8.6. Disfunción gastrointestinal y hepática.....	30
9. Inflamación y coagulación	31
9.1. Hemostasia normal.....	32
9.1.1. Endotelio.....	33
9.1.1.1. Propiedades antitrombóticas.....	33
9.1.1.2. Propiedades protrombóticas.....	33
9.1.2. Plaquetas.....	34
9.1.3. Cascada de coagulación.....	34
9.1.4. Fibrinólisis.....	35
9.2. Alteraciones en la hemostasia.....	37
9.2.1. Coagulación intravascular diseminada.....	37
10. Marcadores y mediadores de la inflamación	39
10.1. Mediadores de origen celular.....	41
10.1.1. Aminas vasoactivas: histamina y serotonina.....	41
10.1.2. Metabolitos del AA: prostaglandinas, leucotrienos y lipotoxinas.....	41
10.1.3. Factor activador de plaquetas.....	42

10.1.4. Especies reactivas de oxígeno.....	42
10.1.5. Óxido nítrico.....	43
10.1.6. Citocinas y quimiocinas.....	43
10.1.7. Elementos de los lisosomas de los leucocitos.....	45
10.1.8. Neuropéptidos.....	45
10.2. Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas.....	46
10.2.1. Sistema del complemento.....	46
10.2.2. Sistema de la coagulación y las cininas.....	47
10.3. Otros mediadores.....	47
10.3.1. Moléculas de adhesión.....	47
10.3.2. Procalcitonina.....	48
10.3.3. Proteínas de fase aguda.....	48
10.3.4. Proteína C.....	51
10.3.5. Lactato.....	52
11. Criterios diagnósticos.....	55
11.1. Evaluación clínica.....	55
11.2. Evaluación laboratorial.....	56
11.2.1. Hemograma completo y alteraciones hemostáticas.....	56
11.2.2. Bioquímica sérica.....	58
11.2.3. Análisis de orina.....	59
11.3. Diagnóstico por imagen.....	59
11.4. ¿SRIS séptico o estéril?.....	60
11.5. Marcadores diagnósticos.....	61
11.5.1. Proteínas de fase aguda.....	61
11.5.1.1. Proteína C reactiva.....	61
11.5.1.2. Amiloide sérico A.....	62
11.5.1.3. Albúmina.....	63
11.5.1.4. Haptoglobina.....	63
11.5.1.5. Ceruloplasmina.....	64
11.5.1.6. Glicoproteína ácida α 1.....	64
11.5.1.7. Fibrinógeno.....	65
11.5.2. Procalcitonina.....	65
11.5.3. Citocinas: IL-6.....	67
11.5.4. Lactato.....	67
11.5.5. Antitrombina III.....	69
11.6. Modelo PIRO diagnóstico.....	69
12. Factores pronósticos.....	71
12.1. Citocinas como factor pronóstico.....	72
12.2. Proteínas de fase aguda como factor pronóstico.....	72
12.3. Otros mediadores como marcadores pronósticos.....	74
12.3.1. Procalcitonina.....	74
12.3.2. Proteína C.....	74
12.3.3. Tiempo de protrombina y factor V de coagulación.....	75
12.3.4. Lactato plasmático.....	76
13. Tratamiento.....	78
14. Nuevas definiciones.....	80
15. Conclusiones.....	82
16. Bibliografía.....	84

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

CUADROS	Página
1. Principales fuentes de mediadores y su implicación en la reacción inflamatoria.....	40
2 .Manifestaciones clínicas del SRIS y sepsis.....	55
3. Criterios diagnósticos en SRIS y sepsis en perros y gatos.....	55
4. Alteraciones clínico-patológicas observadas en SRIS-sepsis.....	57
5. Parámetros hemostáticos y hematológicos alterados en la sepsis.....	58
6. Alteraciones en las proteínas de fase aguda en perros y gatos.....	61
7. Sensibilidad y especificidad de los marcadores diagnósticos.....	68
FIGURAS	Página
1. Principales vías que intervienen en el proceso de inflamación aguda.....	13
2. Ex libris of the international inflammation club.....	14
3. Cascada de adhesión de leucocitos.....	17
4. Causas infecciosas y no infecciosas del SRIS.....	21
5. Formación y liberación de proteínas de fase aguda.....	24
6. Alteraciones en la microcirculación.....	26
7. Correlación entre la coagulación y la inflamación.....	31
8. Hemostasia primaria.....	32
9. Cascada de coagulación en la hemostasia normal.....	35
10. Inflamación sistémica y coagulación.....	36
11. Coagulación y fibrinólisis.....	36
12. Interacción entre la inflamación y la coagulación.....	38
13. Degradación de proteínas para la activación del sistema del complemento	47
14. Clasificación de las proteínas de fase aguda.....	50
15. Rutas del piruvato.....	52
16. Ciclo de Cori.....	53
17. Alteraciones en el frotis sanguíneo.....	57
18. Diagnóstico por imagen.....	60
19. Comparación del rendimiento diagnóstico de la PCT y la PCR.....	68
20. Medición de marcadores en los posibles síndromes clínicos.....	68
21. Comparación del rendimiento diagnóstico de la IL-6 con el resto de los marcadores.....	69
22. Utilización del delta PCT como marcador de mortalidad.....	75
23. Concentración de PCT y supervivencia.....	75
24. Lactato como factor pronóstico.....	76

1. RESUMEN

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), es el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune y la respuesta inflamatoria asociada, con independencia de la causa que lo origina. Puede presentarse asociado a infección (debido a virus, bacterias, hongos, o protozoarios) o a inflamación no infecciosa (pancreatitis, traumatismos, neoplasias, quemaduras, golpe de calor, etc). Cuando el paciente presenta signos de SRIS y hay infección, el fenómeno recibe el nombre de sepsis. En este proceso se disparan las cascadas del complemento, de la coagulación, la fibrinólisis, citocinas y otras biomoléculas representando una respuesta limitada y beneficiosa. Constituye una respuesta rápida humoral y celular, amplificada pero controlada, en la que actúan mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, procoagulantes y anticoagulantes, que equilibran el proceso. Al agregarse factores que magnifican la reacción inflamatoria, como la gravedad de la injuria inicial, la superposición de una agresión secundaria, o la existencia de predisposición individual, se pierde la regulación del proceso inflamatorio. Esto, provoca una reacción sistémica masiva, generalmente con características proinflamatorias. De no ser controlada la respuesta inflamatoria, el organismo puede progresar a una falla múltiple de órganos, denominada Síndrome de Disfunción Multiorgánica (MODS). Este fallo se desarrolla no como una respuesta directa a la injuria en sí misma, sino como una consecuencia de la respuesta del huésped identificado en el contexto del SRIS. Las tasas de morbilidad y mortalidad del SRIS, sepsis, y shock séptico son muy elevadas en unidades de cuidados intensivos humanas y animales. Por ésta razón, numerosas investigaciones han propuesto diversos mediadores como marcadores biológicos para establecer diagnósticos definitivos certeros. Se ha demostrado también un gran valor pronóstico en muchos de ellos, lo que permitiría instaurar tratamientos en forma precoz, significando una disminución en la mortalidad asociada a estos síndromes clínicos.

2. SUMMARY

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) is the set of clinical and physiological phenomena that results from the general activation of the immune system and the associated inflammatory response, regardless of the cause that gives rise to it. It may be associated with infection (due to viruses, bacteria, fungi, or protozoa) or non-infectious inflammation (pancreatitis, trauma, neoplasms, burns, heatstroke, etc.). When the patient has signs of SIRS and there is infection, the phenomenon is called sepsis. In this process the cascades of complement, coagulation, fibrinolysis, cytokines and other biomolecules represent a limited and beneficial response. It is a rapid humoral and cellular response, amplified but controlled, in which proinflammatory and anti-inflammatory mediators, procoagulants and anticoagulants act, that balance the process. When other factors that magnify the inflammatory reaction, such as the severity of the initial injury, the superposition of a secondary aggression, or the existence of individual predisposition are added to the causes mentioned, the regulation of the inflammatory process is lost, causing a massive systemic reaction, usually with pro inflammatory characteristics. If the inflammatory response is not controlled, the organism may progress to multiple organ failure, called Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). This failure develops not as a direct response to the injury itself but as a consequence of the identified host response in the SIRS context. The morbidity and mortality rates of SIRS, sepsis, and septic shock are very high in human and animal intensive care units. For this reason, numerous investigations have proposed different mediators as biological markers to establish accurate definitive diagnoses. It has also been shown a great prognostic value in many of them, which would allow to establish treatments in an early form, meaning a decrease in the mortality associated with these clinical syndromes.

3. INTRODUCCIÓN

Hacia el 400 AC, Hipócrates ya enunciaba “Cuando la fiebre es continuada, la superficie externa del cuerpo está fría, y existe internamente una gran sensación de calor y sed, la enfermedad es mortal.” Si bien las características clínicas de la inflamación se describen en un papiro egipcio (de Ebers) datado en el año 3000 AC, fue Celso, un escritor romano del siglo I de nuestra era, el primero que enumeró los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor (edema), calor y dolor (Miranda y col., 2014). Galeno, añadió un quinto signo clínico, la pérdida de la función (*functio laesa*), entre el 131-200 DC. En 1793, un cirujano escocés, John Hunter, en su libro «Tratado de la Inflamación, la Sangre y Heridas de Bala», demuestra la dilatación de los vasos sanguíneos. Tuvo la adelantada idea de concebir que la inflamación no era sólo una enfermedad sino también una expresión de defensa y reacción positiva del organismo. Correspondió a Rudolf Virchow (introducción de la doctrina celular) establecer en el siglo XIX que la inflamación es la reacción a una previa injuria de los tejidos (células). Este concepto fundamental ha sido el punto de partida de toda la cadena de reacciones citológicas, humorales y moleculares que han dado, en la etapa contemporánea, una nueva dimensión a este proceso (Arias Stella, 2005). A fines del siglo XIX, Eli Metchnikoff, zoólogo ruso, destacó el rol de la fagocitosis en el proceso inflamatorio abriendo el camino al estudio de la interrelación entre los agentes injuriantes y las células y lo que habría luego de convertirse en el fructífero campo de las reacciones cito inmunológicas (Arias Stella, 2005; Robbins y Cotran, 2010). Este concepto fue elegantemente satirizado por George Bernard Shaw en una obra, en la que la maniobra curativa del médico para toda enfermedad era estimular a los fagocitos. Finalmente, en 1927 Thomas Lewis demuestra que la histamina y otras sustancias producen un incremento de la permeabilidad vascular y determinan la migración de leucocitos a los espacios extracelulares, lo cual inicia el conocimiento sobre los mediadores químicos de la inflamación (Arias Stella, 2005). Este concepto esencial es la base de los descubrimientos importantes acerca de los mediadores químicos de la inflamación y también del uso de fármacos antiinflamatorios en la medicina clínica (Robbins y Cotran, 2010). La falla sistémica secuencial fue descrita por primera vez en 1973 por Tilney y col., incluyendo tres pacientes fallecidos por falla orgánica después de la ruptura de aneurisma aórtico. Baue en 1975 describe tres pacientes con “falla orgánica sistémica progresiva, múltiple, o secuencial” (Salles y col., 1999).

El Síndrome de respuesta Inflamatoria sistémica (SRIS) es la expresión clínica de la reacción inflamatoria resultante de la liberación masiva de mediadores del proceso flogístico en la circulación. La inflamación es la reacción no específica inicial, ante la agresión provocada por diversos agentes etiológicos (Barton, 2007). Constituye una respuesta rápida humoral y celular, amplificada pero controlada, en la que actúan mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, procoagulantes y anticoagulantes, que equilibran el proceso. En ellas se disparan las cascadas del complemento, de la

coagulación, la fibrinólisis, citocinas y otras biomoléculas, representando una respuesta limitada y beneficiosa (Weiss y Rashid, 1998).

La causa más común de muerte en pacientes con SRIS en unidades de cuidados intensivos (UCI) es la falla secundaria múltiple de órganos denominada Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS). Este fallo se desarrolla no como una respuesta directa a la injuria en sí misma, sino como una consecuencia de la respuesta del huésped identificado en el contexto del SRIS (Purvis y Kiby, 1994; Mouly y Del Amo, 2004).

En la actualidad la sepsis constituye un problema emergente de salud cuya incidencia es cada vez mayor en el ámbito del paciente crítico. Se han descrito prevalencias entre un 5 y un 19% del total de las admisiones en unidades de cuidados intensivos. Las tasas de incidencia durante las primeras 24 horas de admisión, son de hasta 300 nuevos casos/100.000/habitantes al año. Según un estudio realizado en la ciudad de Pensilvania descrito por Torrente Artero (2014), en un período de 10 años (1988-1998) la incidencia de perros con sepsis había pasado de 1/1000 a 3.5/1000 casos hospitalizados. En medicina veterinaria, al igual que en los pacientes humanos, el aumento de la incidencia puede deberse a mejores medidas preventivas y mejora en los cuidados médicos que permiten que el animal viva mayor cantidad de tiempo. Las mascotas que sobreviven a sus años dorados, enfrentan disfunción crónica de órganos vitales, y por lo tanto, pueden no tener la reserva fisiológica para montar una adecuada respuesta inflamatoria (Hackett, 2011; Torrente Artero, 2014). Es por esto que numerosas investigaciones apuntan a encontrar marcadores que funcionen como herramienta para establecer diagnósticos y pronósticos en forma precoz, siendo claves en el manejo de esos síndromes (Lobo, 2007; Mittleman, 2015).

4. OBJETIVOS:

General:

- Generar un material bibliográfico actualizado y completo sobre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en caninos y felinos en los últimos 15 años.

Específicos:

- Actualizar, sintetizar y organizar la información teórica elaborada sobre el tema.
- Evidenciar controversias planteadas en y entre los diferentes textos científicos.
- Fundamentar la importancia del entendimiento y profundización en la temática, con especial atención en la prevalencia de casos, diagnóstico temprano e influencia del mismo en el pronóstico del paciente.
- Estimular la búsqueda de nuevos estudios prospectivos sobre el tema.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

5. RESPUESTA INFLAMATORIA:

Se trata de una respuesta fundamentalmente protectora, diseñada para librar al organismo de la lesión inicial y también de las consecuencias de estas lesiones. Sin inflamación, las infecciones no serían controladas, las heridas nunca cicatrizarían y los tejidos lesionados serían una fuente de lesión permanente. En la práctica de la medicina, la importancia de la inflamación radica en que en ocasiones se activa de manera inadecuada o no se controla correctamente y es la causa de las lesiones tisulares en muchos procesos (Robbins y Cotran, 2010).

La inflamación puede ser aguda o crónica en función de la naturaleza del estímulo y la eficacia de la reacción inicial para eliminar la injuria o los tejidos lesionados. La inflamación aguda se inicia de forma rápida y dura unas horas o pocos días; se caracteriza, sobre todo, por la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la emigración de leucocitos, sobre todo neutrófilos. Cuando ésta respuesta no consigue eliminar el daño, evoluciona a la fase crónica, la cual dura más y se asocia a la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación vascular, fibrosis y reparación tisular. Más adelante, se activan mecanismos antiinflamatorios que tratan de controlar la respuesta y evitar lesiones excesivas al huésped (Robbins y Cotran, 2010).

Hay dos tipos de sustancias que pueden dañar células y tejidos, e inducir la respuesta inflamatoria: endógenas y exógenas. Las sustancias endógenas, incluyen aquellas que principalmente causan respuesta inflamatoria autorreactiva, tales como las inducidas por los antígenos desarrollados y las moléculas intracelulares liberadas por células degeneradas, displásicas o neoplásicas, y reacciones de hipersensibilidad. Las sustancias exógenas, incluyen microbios; cuerpos extraños como fibras vegetales o materiales de sutura; acciones mecánicas, tales como lesión térmica o congelación, radiación ionizante, y microondas; sustancias químicas, como agentes cáusticos, venenos; y otras, como isquemia y deficiencias de vitaminas. (Zachary y Mc Gavin, 2012).

5.1. Inflamación aguda

Es una respuesta rápida, humoral y celular, muy amplificada pero controlada, en la cual la cascada de citocinas, la coagulación y la cascada fibrinolítica, son disparadas en conjunto por la activación de macrófagos y células endoteliales (Figura 1).

Esta respuesta local es considerada benigna y adecuada en tanto el proceso inflamatorio sea correctamente regulado (Briceño, 2005). En su forma clásica tiene cinco signos cardinales: calor local, rubor, edema, dolor y pérdida de funcionamiento (Figura 2). Todos estos signos son el resultado directo de los cambios que ocurren en los vasos sanguíneos pequeños (Tizard, 2000).

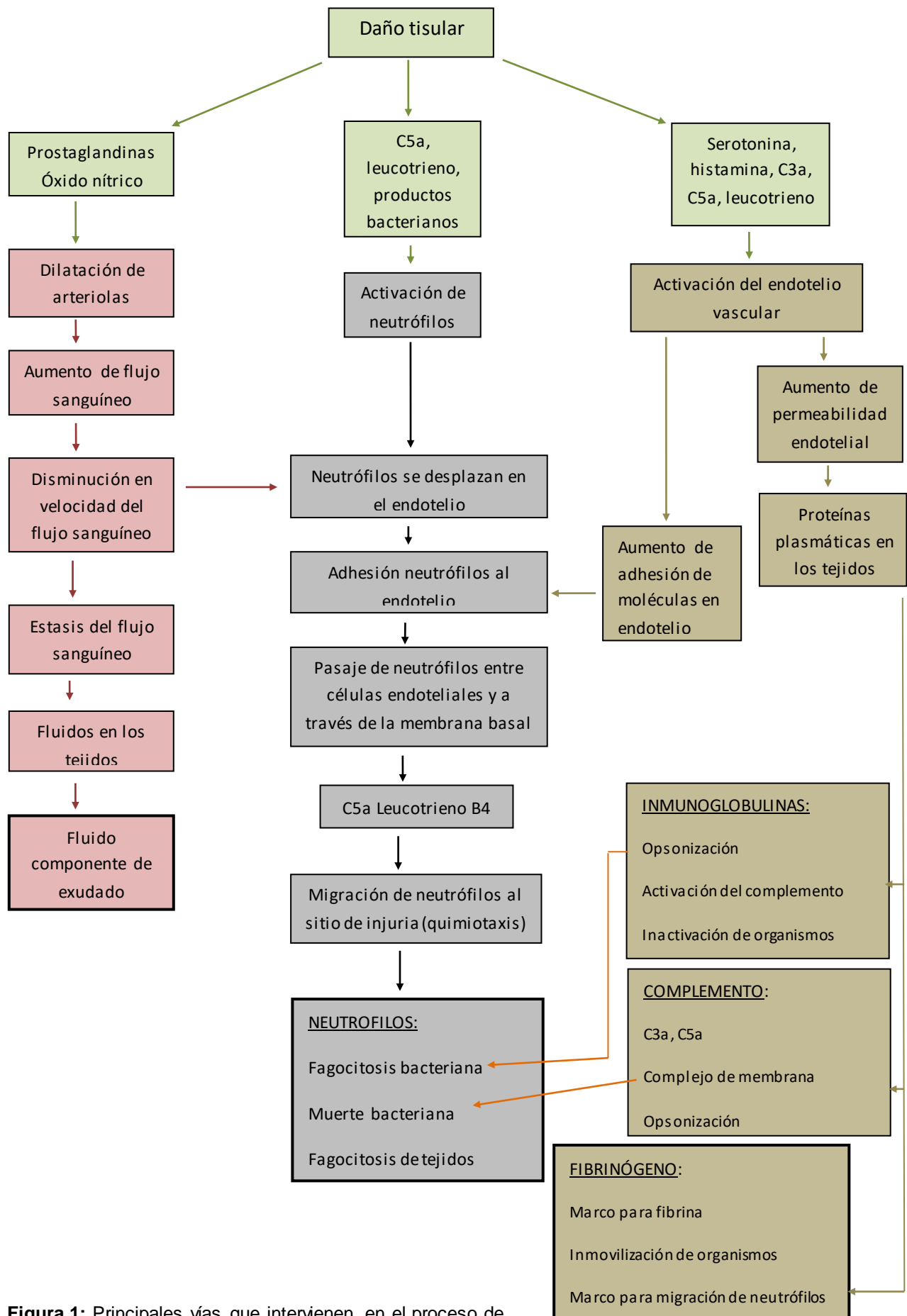


Figura 1: Principales vías que intervienen en el proceso de la inflamación aguda (Zachary y Mc Gavin, 2012).

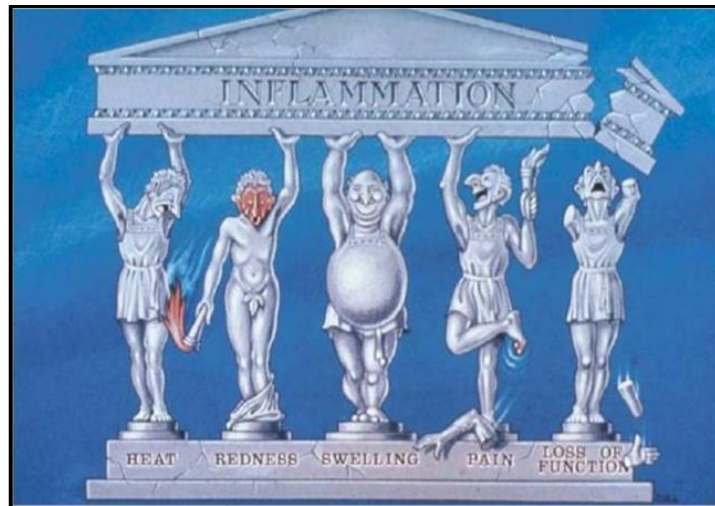


Figura 2: Ex-libris of the International Inflammation Club (designed by Willoughby & Spector)

Está constituida por tres componentes esenciales: 1) alteraciones del calibre vascular que aumentan el flujo de sangre; 2) cambios estructurales de los capilares que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos, y 3) migración de los leucocitos de la microcirculación, acumulación de los mismos en el foco de lesión y activación para eliminar el agente lesivo (Cabrera y col., 2008; Haacket, 2011; Bauer y Moritz, 2012).

5.1.1. Reacciones de los vasos en la inflamación

En la inflamación, los vasos sufren una serie de cambios que tratan de maximizar la salida de las proteínas plasmáticas y las células circulantes de la circulación para llegar al foco de infección o lesión. La salida de líquidos, proteínas y células desde el sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se llama exudación. El exudado es un líquido extravascular con una elevada concentración de proteínas que contiene restos celulares y muestra una elevada densidad específica. Su presencia indica aumento de permeabilidad normal de los pequeños vasos de la zona lesionada y, por tanto, una reacción inflamatoria. (Tizard, 2000; Robbins y Cotran, 2010).

5.1.1.1. Vasodilatación

Inmediato a la lesión, las arteriolas locales se contraen de manera transitoria, lo cual es seguido poco después por la dilatación de los vasos sanguíneos pequeños ubicados en el área lesionada. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y determina la apertura de nuevos lechos capilares en la zona (Tizard, 2000), generando un aumento de flujo, que es la causa del calor y enrojecimiento en el foco inflamatorio. La misma, se induce por acción de varios mediadores, particularmente histamina y óxido nítrico (NO), sobre el músculo liso vascular (Robbins y Cotran,

2010). La vasodilatación es seguida rápidamente de un aumento de permeabilidad microvascular:

5.1.1.2. Incremento de la permeabilidad microvascular

Mientras los vasos sanguíneos están dilatados, se observa también un aumento de permeabilidad (las células vasculares y perivasculares se contraen) y se produce la exudación de un fluido rico en proteínas desde la sangre al interior de los tejidos, generando edema y tumefacción locales (Tizard, 2000). El propósito de esta respuesta exudativa es trasladar los mediadores solubles, tales como anticuerpos y proteínas de fase aguda hacia el sitio de la injuria. Los factores que median este aumento de permeabilidad incluyen:

Aminas: dentro de las ellas, la más importante es la histamina, la cual se almacena en gránulos en células cebadas o mastocitos. Su efecto es dilatar la mayor parte de los capilares y vénulas; también aumenta la permeabilidad de los pequeños vasos sanguíneos (Tizard, 2000).

Lípidos vasoactivos: frente a la lesión las fosfolipasas actúan para liberar ácidos grasos. El ácido araquidónico se convierte en lípidos de actividad biológica llamados leucotrienos, por otro lado, bajo la influencia de ciclooxigenasas, genera un segundo grupo de lípidos activos: las prostaglandinas. El leucotrieno B estimula la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos y aumenta su expresión. Los leucotrienos C, D, y E: provocan en conjunto la contracción del músculo liso. Las prostaglandinas proinflamatorias incluyen cuatro grupos de compuestos, PGE₂ y PGF₂ (en la mayoría de las células nucleadas), tromboxanos (en plaquetas) y prostaciclina (en células endoteliales vasculares). Las PGF₂ α y los tromboxanos generan la contracción del músculo liso y provocan vasoconstricción. La PGE y la prostaciclina, relajan el músculo liso y producen vasodilatación (Tizard, 2000).

Polipéptidos vasoactivos: los más importantes son las Cininas y anafilotoxinas. De las Cininas, la más importante es la bradisinina. Las mismas, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan la contracción de los músculos lisos. También estimulan los receptores del dolor. Las anafilotoxinas son péptidos derivados de la expresión de proteínas el complemento C3 y C5, actúan de manera indirecta en la permeabilidad vascular, además son potentes quimiotácticos de neutrófilos y monocitos (Tizard, 2000).

Moléculas derivadas de neutrófilos: El factor activador de plaquetas (PAF) es un fosfolípido estrechamente relacionado con la lecitina. Es sintetizado por mastocitos, plaquetas, neutrófilos y eosinófilos. Agrega las plaquetas y las obliga a liberar sus moléculas vasoactivas y a sintetizar tromboxanos. Promueve la agregación, degranulación y quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de radicales de oxígeno y la neutropenia. La función más importante podría ser tal vez la activación de

neutrófilos rodantes que induce a expresar integrinas y por tanto provoca una firme adhesión a las células del endotelio vascular (Tizard, 2000).

La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular condicionan un enlentecimiento del flujo de sangre, la concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y un aumento de la viscosidad sanguínea. Estos cambios condicionan la dilatación de los vasos pequeños, que están llenos de eritrocitos que se desplazan con lentitud en un proceso llamado estasis, y se conoce como congestión vascular, que provoca un enrojecimiento localizado cuando se explora el tejido afectado (Robbins y Cotran, 2010).

5.1.2. Migración leucocitaria

El movimiento de los leucocitos desde el lumen de los capilares y vénulas postcapilares al tejido conectivo intersticial, se produce a través de un proceso llamado cascada de adhesión de leucocitos (extravasación). Es posible diferenciar los siguientes eventos (Figura 3):

- En la luz: marginación, rodamiento y adherencia al endotelio. El endotelio vascular en situación normal no activada no se une a las células circulantes ni impide su paso. Durante la inflamación, el endotelio se activa y se puede ligar a los leucocitos, algo esencial para que estos consigan salir de los vasos;
- Migración a través del endotelio y la pared vascular; y,
- Migración dentro de los tejidos en dirección a un estímulo quimiotáctico (Zachary y Mc Gavin, 2012).

5.1.2.1. Marginación, rodamiento y adherencia de los leucocitos al endotelio

En la sangre, los leucocitos fluyen con normalidad dentro de los vasos. Los eritrocitos se limitan a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. Dado que el flujo de sangre se retrasa desde el principio en la inflamación (estasis), se produce un cambio en las condiciones hemodinámicas (disminución de la presión hidrostática) y más leucocitos se localizan en la periferia siguiendo la superficie endotelial. Este proceso de redistribución de leucocitos se conoce como marginación (Zachary y Mc Gavin, 2012).

Si también se han lesionado vasos, las plaquetas pueden fijarse a las paredes vasculares y liberar factores de coagulación y sustancias vasoactivas (Tizard, 2000).

Una de las alteraciones más importantes observadas en el SRIS, sepsis y en el shock séptico es la adhesión de los leucocitos a células endoteliales (Salles y col., 1999), mediada por moléculas de adherencia complementarias, cuya expresión es inducida por unas proteínas llamadas citocinas.

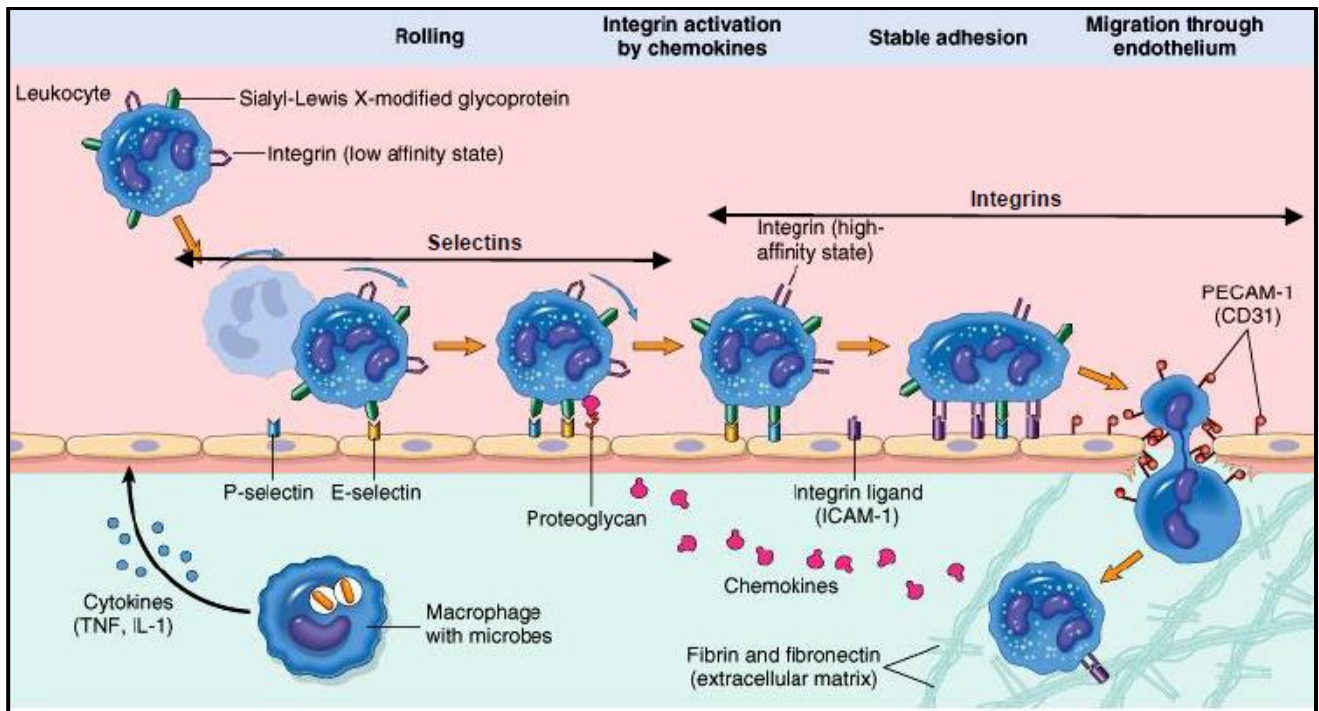


Figura 3: Cascada de adhesión de leucocitos (Zachary y Mc Gavin, 2012).

Las citocinas, son secretadas por células de los tejidos como respuesta a los microbios y otros agentes lesivos, de forma que se garantice que los leucocitos son reclutados hacia los tejidos en los que estos estímulos aparecen. Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por una familia de proteínas denominadas selectinas: expresadas por leucocitos (L-selectina), por el endotelio (E-selectina), y por las plaquetas y el endotelio (P-selectina). Los macrófagos tisulares, los mastocitos y las células endoteliales que se encuentran con los microbios y los tejidos necróticos responden secretando diversas citocinas como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1) y quimiocinas (citocinas quimiotácticas). El TNF e IL-1 actúan sobre células endoteliales de las vénulas poscapilares e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adherencia. En 1 o 2 horas, las células endoteliales comienzan a secretar L-selectina. Otros mediadores como la histamina, trombina y el PAF, estimulan la redistribución de la P-selectina desde sus depósitos intracelulares normales dentro de las células endoteliales (cuerpos de Weibel-Palade), a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades y también expresan ligandos para las selectinas E y P, las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales (Robbins y Cotran, 2010).

El contacto inicial entre los leucocitos y las células endoteliales se produce mediante una interacción de unión transitoria y débil, que se interrumpe con facilidad por el flujo sanguíneo. En consecuencia, los leucocitos ligados se unen, separan y vuelven a unir, de forma que empiezan a rodar sobre la superficie endotelial, con la consecuente la reducción de la velocidad de desplazamiento de los mismos (Zachary y Mc Gavin, 2012). Al retrasar el tiempo de tránsito de leucocitos a través

de los capilares y las vénulas postcapilares, sumado a la proximidad con la superficie endotelial, la liberación continua de quimiocinas y citocinas proinflamatorias, se presenta un microambiente apropiado para la progresión a la fase de “adhesión estable” al endotelio (Zachary y Mc Gavin, 2012).

Las adherencias firmes vienen mediadas por una familia de proteínas heterodiméricas de la superficie del leucocito llamadas integrinas. El TNF y la IL-1 inducen la expresión endotelial de los ligandos para las integrinas, sobre todo la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Los leucocitos normalmente expresan integrinas en un estado de baja afinidad. Entre tanto, las quimiocinas producidas en el sitio de la lesión entran en los vasos, se ligan a proteoglicanos de las células endoteliales y se muestran en concentraciones más altas sobre la superficie endotelial. Estas quimiocinas se ligan a los leucocitos que ruedan y los activan. La combinación de expresión inducida por las citocinas de ligandos para la integrina en el endotelio y activación de las integrinas en los leucocitos determina una unión firme. Los leucocitos dejan de rodar, su citoesqueleto se reorganiza y se disponen sobre la superficie endotelial (Robbins y Cotran, 2010).

5.1.2.2. Migración de los leucocitos a través del endotelio

El siguiente paso del proceso de reclutamiento de los leucocitos es la migración a través del endotelio, un proceso denominado transmigración o diapédesis. Ésta se produce fundamentalmente a través de vénulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración químico, es decir, hacia el foco lesional o de infección en el que se están produciendo las quimiocinas. Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, posiblemente mediante la secreción de colagenasas, y acceden al tejido extravascular. Entonces, las células migran hacia el gradiente quimiotáctico generado por las quimiocinas y se acumulan a nivel extravascular. En el tejido conjuntivo, los leucocitos se unen a las proteínas de la matriz por medio de integrinas, quedando entonces retenidos en el lugar donde se los necesita (Robbins y Cotran, 2010).

En el tiempo, la marginación, el rodamiento, la activación y adhesión firme, así como la transmigración, ocurren de manera concurrente, involucrando diferentes leucocitos en los mismos capilares y poscapilares (Zachary y Mc Gavin, 2012).

5.1.2.3. Quimiotaxis de los leucocitos:

Tras abandonar la circulación, los leucocitos migran por los tejidos hacia el foco de lesión por un proceso llamado quimiotaxis, que se define como un movimiento orientado según un gradiente químico. Las sustancias exógenas y endógenas se pueden comportar como quimiotaxinas. Las quimiotaxinas endógenas incluyen diversos mediadores químicos como citocinas (por ejemplo, IL-8), componentes del

sistema del complemento (sobre todo C5a) y metabolitos del ácido araquidónico (sobre todo leucotrieno B₄) (Robbins y Cotran, 2010).

La naturaleza del infiltrado leucocitario sufre modificaciones según la etapa de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de las formas de inflamación aguda predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 horas, y se sustituyen por monocitos a las 24-48 horas. Existen varios motivos que justifican la aparición temprana de neutrófilos; son más abundantes en sangre, responden con mayor rapidez a quimiocinas y se pueden ligar más firmemente a las moléculas de adherencia que se inducen con rapidez sobre las células endoteliales, como las selectinas P y E. Tras entrar en los tejidos, los neutrófilos sobreviven poco tiempo; sufren apoptosis y desaparecen en 24-48 horas. Los monocitos no solo sobreviven más tiempo, sino que pueden proliferar en tejidos y se convierten de este modo en la población dominante de las reacciones inflamatorias crónicas (Robbins y Cotran, 2010).

Cuando el estímulo inflamatorio es extenso o por alguna otra causa las fuerzas proinflamatorias no son contenidas, este proceso protector puede causar manifestaciones sistémicas. Cuando la cascada inflamatoria resulta en signos sistémicos de inflamación, el proceso se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Hackett, 2011).

6. EL CONCEPTO “SRIS”

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es la expresión clínica de la reacción inflamatoria resultante de la liberación masiva de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica (Silva Corsini, 2008). Se aplica el término SRIS para definir a la respuesta clínica independientemente de su origen (Mouly y Del Amo, 2004).

Años atrás, se evidenciaba gran ambigüedad y falta de claridad en la definición utilizada en las discusiones clínicas, ensayos de investigación y en la literatura médica, utilizando diversos términos (sepsis, shock séptico, síndrome de disfunción múltiple de órganos y SRIS) para referirse a la misma condición clínica, lo cual generaba inconvenientes a la hora de uniformizar conductas (Balk, 2014). Para unificar criterios en relación a las definiciones se reunió en 1991 una Conferencia de Consenso patrocinada por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (ACCM-SCCM), encabezada por Dr. Roger Bone. En esta conferencia se proponen nuevas definiciones sobre sepsis y los procesos relacionados. Tales definiciones llevan a la interpretación de que las diversas condiciones clínicas representan diferentes fases evolutivas de una entidad fisiopatológica única, cuya evolución natural, resulta en una disfunción de múltiples órganos (Medeiros, 2007). En 1992 en una nueva conferencia de la ACCM/SCCM se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, para reconocer la importancia de la activación sistémica en la inflamación, como contribuyente a la insuficiencia orgánica (Briceño, 2005).

La heterogeneidad inherente de los pacientes con sepsis y la observación de los cursos clínicos similares en estados de enfermedad que carecen de una causa infecciosa condujo a la descomposición de la sepsis en un gatillo (invasión bacteriana) y una respuesta a ese gatillo (la respuesta inflamatoria). A partir de esta puntualización, surge el concepto de SRIS, o una respuesta sistémica a un insulto de origen infeccioso o no infeccioso (Laforcade, 2015). Aunque el SRIS es más comúnmente asociado con la infección, otras enfermedades causan la liberación generalizada de mediadores endógenos y la inflamación sistémica posterior, incluyendo traumatismos, quemaduras, cirugía mayor, y pancreatitis (Figura 4). Se incluyen como elementos diagnósticos de SRIS, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la temperatura y el recuento de glóbulos blancos, siendo positivos aquellos pacientes que tengan al menos dos parámetros alterados. (Okano y col., 2002; Laforcade, 2015).

En esta conferencia, también se definió la sepsis como un síndrome clínico donde la respuesta inflamatoria se suma a la infección (bacterias, virus, protozoarios y hongos). La mortalidad y morbilidad asociada a la sepsis se debe a la respuesta del hospedador sumado a la infección en sí misma. Además, se define a la sepsis severa como el cuadro séptico asociado a disfunción orgánica, hipotensión arterial e hipoperfusión (con evidencia de acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental). El shock séptico es el síndrome clínico de la sepsis asociada a la falla

aguda circulatoria (Mittleman y Otto, 2015). Aunque las estimaciones de mortalidad en perros y gatos van desde 20% a 68%, la sepsis en pacientes animales no ha sido estratificada según la gravedad (sepsis vs sepsis severa vs shock séptico) (Silverstein, 2006).

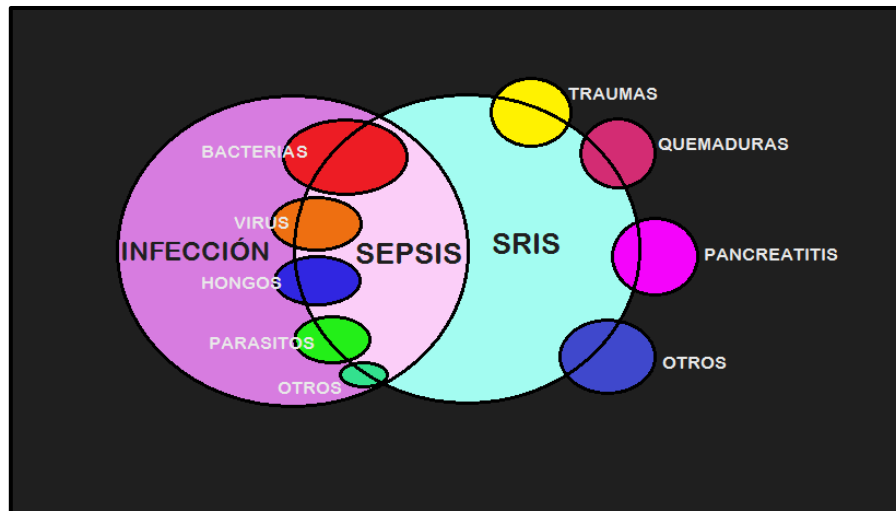


Figura 4: Causas infecciosas y no infecciosas de SRIS (Diagrama de Venn)

(Lewis J. Kaplan, 2016)

La disrupción endotelial generalizada y la activación de la cascada de coagulación y del complemento están involucrados en la progresión del proceso inflamatorio y, en última instancia, en la progresión de la sepsis al shock séptico. Además de la pérdida del tono vasomotor, el síndrome clínico de shock séptico se caracteriza por aumento de la permeabilidad capilar, hipercoagulabilidad e hipotensión. Este deterioro circulatorio conduce a la hipoperfusión, isquemia tisular, insuficiencia orgánica y muerte. (Mittleman y Otto, 2015).

Algunos investigadores han criticado la definición de SRIS del Consenso, por su alta sensibilidad y baja especificidad (Balk, 2014). Por ejemplo, en pacientes quirúrgicos, ciertos eventos comunes al posoperatorio inmediato pueden simular dicho síndrome, sin embargo, los signos en éstos casos muchas veces se resolverán en pocas horas y no son causados por desórdenes fisiológicos subyacentes (Hackett, 2011). A pesar de las críticas, la definición ganó a favor de los autores de la citada conferencia (Balk, 2014). El apoyo adicional para esta definición, vino de la Universidad de Iowa, donde se encontró una correlación entre cantidad de criterios de SRIS encontrados en los pacientes, y un aumento de la tasa de mortalidad. Además, los conceptos fueron revisados en 2001 por la Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis, en el Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC) (Sinisterra Aquilino, 2011). Donde se concluyó que no existían evidencias para cambiar las definiciones, pero se propusieron criterios adicionales para mejorar la capacidad de un médico para reconocer a un paciente séptico (Balk, 2014). Se propuso expandir la lista de

signos y síntomas de sepsis para mejorar la interpretación de la respuesta clínica a la infección (Briceño, 2005):

Variables generales: fiebre, hipotermia, frecuencia cardíaca alterada, taquipnea, alteración del estado mental, edema significativo o balance hídrico positivo, hiperglicemia en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias: Leucocitosis, leucopenia, leucocitos con abundantes formas inmaduras, Proteína C reactiva (PCR) plasmática y procalcitonina (PCT) aumentadas.

Variables hemodinámicas: hipotensión arterial, saturación venosa mixta de oxígeno aumentada, alteración del índice cardíaco.

Variables de disfunción orgánica: hipoxemia arterial, oliguria aguda, aumento de creatinina, anormalidades en coagulación, íleo (en ausencia de obstrucción intestinal), trombocitopenia, hiperbilirrubinemia.

Variables de perfusión tisular: acidosis láctica, disminución del llenado capilar o piel marmórea.

Esta conferencia (2001 en Washington, DC) también propuso un marco conceptual, similar a la oncología, para la puesta en escena de la sepsis utilizando el acrónimo PIRO (predisposición; injuria o infección; respuesta y disfunción de órganos). Esta definición es muy fácil de poner en práctica, ya que no requiere sofisticados equipos, ensayos costosos, mucho tiempo ni demasiada experiencia (Balk, 2014).

7. FISIOPATOLOGÍA DEL SRIS

La respuesta inflamatoria sistémica puede ser iniciada por numerosos factores, sin embargo, algunas situaciones clínicas tienen una mayor probabilidad de generar una respuesta inflamatoria aberrante. Los pacientes con mayores probabilidades de desarrollar éste cuadro son aquellos que tienden a producir un exceso de mediadores proinflamatorios. Las infecciones graves, hipoxia e hipoperfusión (shock), trauma tisular extenso (politraumatismos, quemaduras, cirugía mayor), pancreatitis y neoplasias presentan un riesgo incrementado para la sobreproducción de sustancias proinflamatorias. Por otro lado, los pacientes muy jóvenes o añosos generalmente presentan inmunodeficiencias relativas que los predisponen a desarrollar infecciones como resultado de patógenos que hubieran sido combatidos por un sistema inmune competente. Las drogas inmunosupresoras tienen un efecto similar. El SRIS resulta de una amplificación excesiva, falla de los mecanismos de feedback negativos o parálisis inmunitaria (Lopez Quintana, 2008).

7.1 Fases evolutivas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Al final de su carrera, Roger Bone propuso un nuevo paradigma para explicar la patogenia del proceso séptico teniendo en cuenta la complejidad y la naturaleza caótica de la respuesta inflamatoria. La red de eventos inflamatorios fue vista como una compleja superposición de interacciones diseñadas para ayudar al cuerpo a manejar el asalto grave de la infección o injuria. Sugirió la existencia de 5 etapas en la cascada inflamatoria, que eventualmente podrían derivar en disfunción orgánica / falla múltiple, de no ser contrarrestadas por una adecuada respuesta antiinflamatoria compensatoria (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001; Balk, 2014).

- Respuesta inflamatoria local
- Respuesta inflamatoria sistémica
- Respuesta inflamatoria sistémica masiva
- Parálisis inmunológica
- Disonancia inmune

7.1.1. Respuesta inflamatoria local

En esta etapa, se produce una respuesta proinflamatoria local, que tiene como objetivo limitar la extensión del daño, promover el crecimiento de tejido nuevo y eliminar el material antigénico (Burdette, 2010). Se produce la rápida liberación de diversos mediadores proinflamatorios en el microambiente tisular (TNF, IL-1, IL-6, PAF) los cuales limitan nuevos daños y reparan los ya existentes (Mouly y del Amo, 2004). Esto conduce a la estimulación del factor de crecimiento y el reclutamiento de macrófagos y las plaquetas (Burdette, 2010).

En esta etapa comienzan a presentarse los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (SRIS), el hígado es estimulado para sintetizar proteínas de fase aguda (figura 5) (Briceño, 2005). Ésta,

es la reacción que se produce en el animal como reacción a disturbios de la homeostasis (Kaneko, 1997; Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

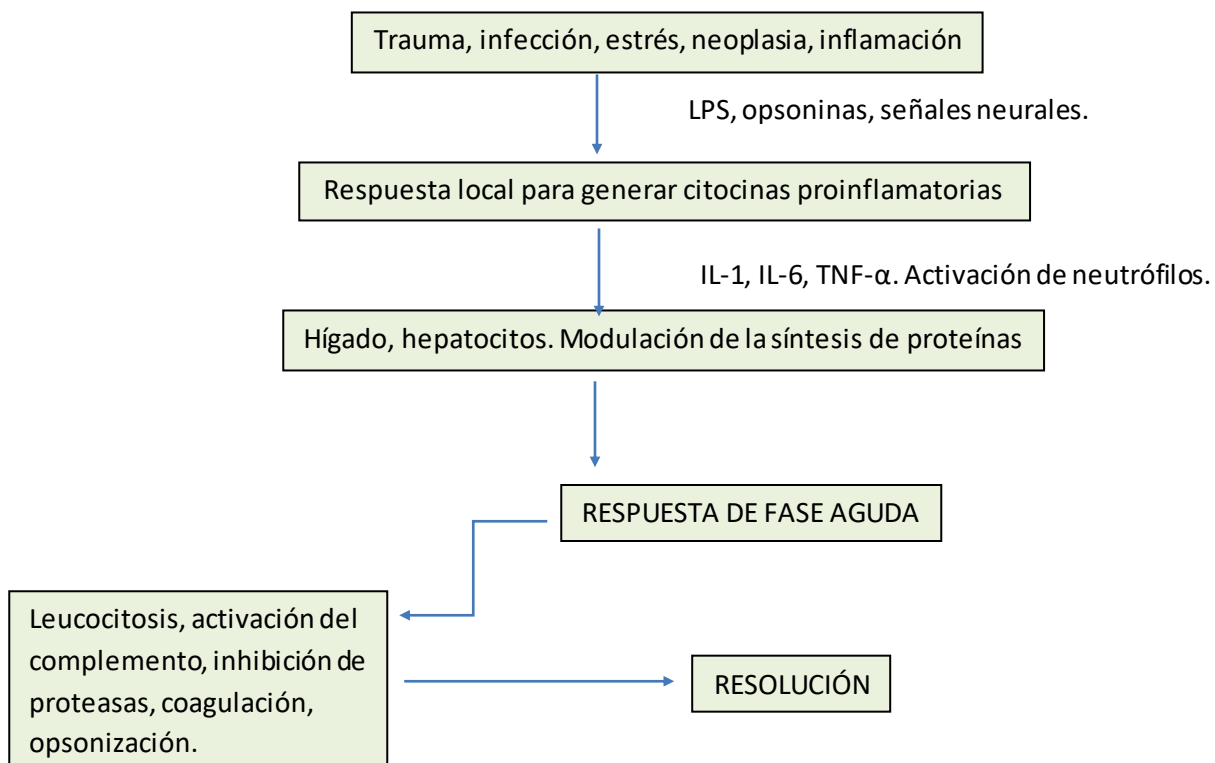


FIGURA 5: Formación y liberación de proteínas de fase aguda (Górgora, 2013).

Para evitar que esta respuesta de fase aguda pase a evolucionar a una forma autodestructiva, el organismo también genera en forma precoz una reacción antiinflamatoria mediada por otras citocinas, la respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) (Mouly y del Amo, 2004). Por lo tanto, la respuesta inflamatoria es estrictamente regulada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias (Briceño, 2005).

Esta situación continúa hasta que ocurre la reparación tisular, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura, de lo contrario, pasa al siguiente estadio:

7.1.2. Respuesta inflamatoria sistémica inicial

En esta fase la lesión inicial es más grave (quemaduras extensas, pancreatitis, destrucción tisular) y la respuesta inflamatoria no solo se limita al microambiente del tejido dañado, sino que tiene repercusión sistémica debido al paso de los mediadores inflamatorios al torrente circulatorio, lo cual condiciona el reclutamiento y activación de polimorfonucleares, atrapamiento plaquetario en la microcirculación y daño endotelial generalizado (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

Una respuesta inicial leve puede ser beneficiosa en esta etapa. Mediadores proinflamatorios y más tarde antiinflamatorios (IL-4, IL-10, IL-11, IL-3, receptores solubles del TNF y el antagonista del receptor de la IL-1) aparecerán en la circulación sistémica, bloqueando la expresión de los antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad a nivel de los monocitos, lo cual impide la presentación del antígeno y la subsecuente cascada inflamatoria, que se traduce clínicamente en una rápida recuperación del paciente debido al equilibrio entre las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

En general existe poca sintomatología clínica en esta etapa. Podría cursar con fiebre, taquicardia, vasodilatación sistémica y debido al daño endotelial, comienzan a aparecer signos de fuga capilar. Podría esperarse también una respuesta hipermetabólica moderada y una expresión de proteínas de fase aguda a nivel hepático, que cumplen con roles protectivos (Barton, 2007).

La respuesta previa tiene como finalidad limitar la lesión orgánica y puede tener dos fases evolutivas: que una vez controlado el disparador inicial, la respuesta antiinflamatoria sea capaz de inhibir la respuesta inflamatoria; o, que la incapacidad de controlar la lesión inicial amplifique la respuesta inflamatoria y ésta pase a la fase 3 (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

7.1.3. Respuesta inflamatoria masiva

Si la homeostasis no se restaura, se produce una reacción sistémica significativa. La liberación de citocinas conduce a la destrucción en lugar de protección (Burdette, 2010). En esta fase se pierde el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria lo cual trae como consecuencia una amplificación no controlada de la liberación de mediadores celulares y solubles de la inflamación, sobretodo proinflamatorios. Aquí, ya pudo haberse controlado el disparador inicial pero lo común es que siga activo y sea intenso (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

A nivel endotelial se exhibe una disfunción progresiva llevando a cambios en la permeabilidad microvascular (figura 6). La agregación plaquetaria masiva, la activación de la coagulación y la desregulación de mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores, pueden inducir vasoplejia severa y mala distribución del flujo sanguíneo a los tejidos con la consiguiente caída del aporte de oxígeno (Mouly y del Amo, 2004; Silverstein, 2015).

El daño intersticial y tisular se amplifica por acción de radicales libres de oxígeno y las proteasas de los polimorfonucleares. Además, hay una desregulación en la coagulación debido a una importante caída en la antitrombina III, que conduce a la microtrombosis vascular (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001). La pérdida del tono vascular que es más pronunciada, se debe a una exagerada producción en el óxido nítrico vascular y al desequilibrio entre los mediadores que controlan la función del músculo liso vascular, que se traduce en hipotensión. La disfunción endotelial induce

la pérdida de agua hacia el intersticio lo cual acentúa más la hipotensión y favorece el edema (Zachary y Mc Gavin, 2012).

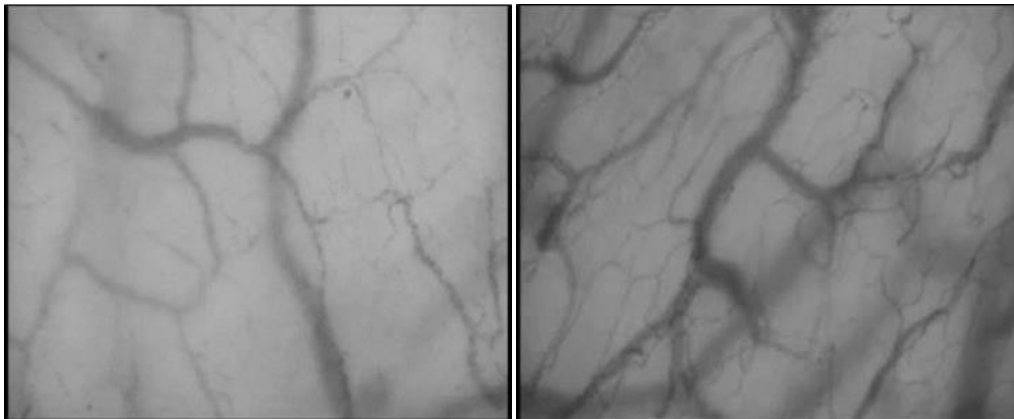


Figura 6: Alteraciones en la microcirculación. En la imagen de la microcirculación normal (derecha), se observa el gran número de capilares que permiten el movimiento de glóbulos rojos. Por el contrario, en la otra figura (izquierda) que corresponde a un perro con SRIS por peritonitis séptica, hay pocos capilares visibles, indicando derivación microvascular y disminución de la perfusión del tejido afectado (Silverstein, 2015).

De no ser controlado el disparador, o de ser la respuesta antiinflamatoria ineficiente por la gran amplificación de la respuesta inflamatoria o por la falla en la producción de moléculas antiinflamatorias, el paciente evolucionará progresivamente a la MODS y la muerte. La pregunta clave en esta secuencia patogénica es: porque se pierde el control de la respuesta inicial citocínica. Las razones por las que se produce el desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios pueden ser de tres tipos: la agresión inicial puede ser tan grave que sea suficiente para el desarrollo precoz e irreversible de un complejo SRIS-MODS; debido a la superposición de una agresión secundaria; o por la existencia de una predisposición particular de algunos pacientes a su desarrollo (edad, enfermedades concurrentes, inmunodepresión, predisposición genética) (Laforcade, 2015).

La respuesta antiinflamatoria sistémica (CARS), puede contribuir a atenuar las consecuencias del SRIS masivo, pero paradójicamente puede llevar también a la inmunodepresión y a una mayor mortalidad por infecciones (Mouly y del Amo, 2004).

7.1.4. Inmunosupresión excesiva

Denominada por Randow como “parálisis inmune”, por Syrbe como “ventana de la inmunodeficiencia” y por Bone como “síndrome de respuesta antiinflamatoria”. A diferencia de la fase previa, hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al enfermo a un estado de anergia y de inmunosupresión que lo hacen muy susceptible a infecciones y a la rápida progresión de ellas (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

Las actividades de las células TCD4 están programadas por la secreción de citocinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden producir citocinas con

propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 (Th1)), que incluyen el TNF α , interferón gama, y la IL-2, o citocinas antiinflamatorias (célula helper tipo2 (Th2)) como por ejemplo la IL-4 e IL-10. Los monocitos de los pacientes con quemaduras y traumatismos tienen niveles reducidos de citocinas Th1, pero elevados de Th2 y al revertir esta respuesta Th2 mejora la supervivencia en los pacientes con sepsis. Otros estudios han demostrado que el nivel de IL-10 está aumentado en los pacientes con sepsis y esta elevación puede ser predictora de mortalidad (Briceño, 2005).

En estos pacientes, se aprecia una disminución en la expresión de los antígenos (anergia), así como tendencia a una disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno. Niveles elevados de IL-10 y factor de crecimiento β suprimen la expresión a nivel de los monocitos de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual a su vez bloquea la proliferación de linfocitos T. Otras alteraciones son el bloqueo en la activación de macrófagos por citocinas y, el desequilibrio entre la comunicación de células T y B con la consecuente disminución en la síntesis de anticuerpos y la disfunción local de polimorfonucleares (Laforcade, 2015).

Un gran número de enfermos que evolucionan a este estadio mueren, pero hay un porcentaje que presenta una reversión de la inmunoparálisis, que puede ser endógena o exógena.

7.1.5. Disonancia inmunológica

Esta fase se asocia invariablemente a MODS y elevada mortalidad. Se caracteriza por una respuesta proinflamatoria persistente y amplificada aunada a una respuesta antiinflamatoria de la misma magnitud que lleva a parálisis inmunológica. En estos pacientes además de la respuesta inflamatoria generalizada se presenta sepsis no controlada a pesar del uso de antibióticos (Carrillo Esper y Núñez Monroy, 2001).

En esta fase hay una oscilación entre la persistencia de la inflamación y la parálisis inmunológica; esto se ve claramente en pacientes quemados en los cuales, junto con la gran respuesta inflamatoria y la liberación de mediadores proinflamatorios, cursan con bloqueo inmunológico, disminución importante en la producción de inmunoglobulinas y una alta susceptibilidad a infecciones de difícil control (Silva Corsini, 2008).

La inflamación sistémica funciona como una cascada que se va amplificando y que interfiere con la función de varios órganos, pudiendo causar su fracaso (Aldrich, 2013). Teóricamente podemos inferir que entre mayor sea la lesión disparadora y peor la autorregulación y reserva orgánica, el paciente evolucionará a una respuesta inflamatoria sistémica más agresiva, generalmente del tipo proinflamatorio, al paro inmunológico y disonancia inmune que lo llevarán a la MODS y a la muerte (Cabrera et. al., 2008; Haacket, 2011; Bauer y Moritz, 2012).

8. EL CONCEPTO “MODS”:

En la ACCM-SCCM, se define como la presencia de una función de órganos alterada, que no puede ser normalizada por sí sola y que requiere de intervenciones terapéuticas para mantener la homeostasis. Puede ser consecuencia de una sepsis mal diagnosticada o mal tratada o, secundaria a un SRIS de otro origen (González, 2012), debido al efecto acumulado de la deficiencia de los mecanismos de defensa del huésped y una inadecuada regulación de las reacciones inmunitaria e inflamatoria (Briceño, 2005). La muerte se debe a la interacción de la falla de múltiples órganos, y la disfunción de un sistema de órganos podría causar la disfunción de los demás (Carrillo y Núñez, 2001; Haackett, 2011). Las manifestaciones pueden incluir -simultánea o secuencialmente- alteraciones en la función cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, neurológica, gastrointestinal, o del sistema de coagulación (González, 2012). Se asocia a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (Silvertein, 2015).

Por tanto, se denomina MODS cuando se da la aparición o el desarrollo de alteraciones agudas de los sistemas vitales provocados en principio, por una injuria común, no explicada por una enfermedad local del órgano alterado, sino por una causa que actúa preferentemente a distancia y que sea lo suficientemente importante como para comprometer la homeostasis (Flouraki y col., 2011)

El número de órganos con disfunción está inversamente correlacionado con la supervivencia en pacientes en estado crítico (Mittleman y Otto, 2015). A continuación, se presentan ejemplos representativos de insuficiencia de un órgano producida por isquemia e inflamación sistémica:

8.1. Disfunción respiratoria

Los pulmones son el "órgano de choque" en los gatos y son especialmente vulnerables a las lesiones durante la sepsis. La taquipnea fue un hallazgo común en un estudio citado por Mittleman y Otto (2015), que analizó gatos con sepsis grave y, aunque sólo 11 de 29 gatos tenían una causa subyacente respiratoria (neumonía o piotórax), 17 de los 29 tenían signos clínicos o radiológicos de enfermedad respiratoria. El shock es el factor de riesgo principal para el desarrollo del daño pulmonar agudo (ALI), que es la condición clínica del impedimento del intercambio gaseoso pulmonar debido a una lesión aguda de la membrana capilar alveolar. En su forma más grave, se denomina síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (Aldrich, 2013). La distinción entre los dos es la gravedad de compromiso en el intercambio de gases (Flouraki y col., 2011). La patogénesis del deterioro del intercambio gaseoso en ALI y el ARDS implica: lesión endotelial y epitelial dependiente de citocinas proinflamatorias; anomalías del sistema de coagulación, y anomalías en la producción, composición, y función de agente tensoactivo. En última instancia, tras las lesiones en la membrana capilar, hay una exudación de fluido rico en proteínas desde el espacio vascular y acumulación del

mismo en los alvéolos. (Aldrich, 2013; Mittleman y Otto, 2015). La hipoxemia refractaria es consecuencia de un aumento de la permeabilidad capilar y de las alteraciones profundas de la estructura celular (Name Bayona y col., 2002).

Los indicadores clínicos del ARDS incluyen: Radiografías torácicas que muestren llenado alveolar simétrico y bilateral sin evidencias de insuficiencia cardíaca izquierda. Y Ratio PaO₂/FiO₂ (FiO₂ es la concentración fraccional del oxígeno en el gas inspirado) menor que 200 (Flouraki y col., 2011).

8.2. Disfunción renal

En el shock, puede estar causada o por isquemia secundaria a una perfusión renal disminuida (prerenal) o por alteración de las células renales inducida por los mediadores. Algunos fármacos (catecolaminas y AINES incluidos) pueden estar implicados en esta patología, ya que pueden interferir en la adecuada perfusión renal (Flouraki y col., 2011). La prevención de la insuficiencia renal aguda mediante la restauración inmediata de la perfusión es muy importante. El volumen urinario es una medida de la perfusión renal y es necesario monitorizarla de cerca en todos los pacientes con shock (Aldrich, 2013).

8.3. Disfunción cardiovascular

Se presume, que los efectos sobre el rendimiento cardíaco en la inflamación sistémica, son debidos a la acción de citocinas circulantes. El sistema cardiovascular puede verse afectado en tres aspectos importantes: la vasculatura se hace más permeable, permitiendo la trasudación de fluido a través del endotelio en los espacios extravasculares, dando lugar a hipovolemia y edema tisular, la capacidad de contracción del corazón se deteriora, lo que conduce a un pobre gasto cardíaco, y además, la vasculatura se vuelve incapaz de mantener el tono (Flouraki y col., 2011; Mittleman y Otto, 2015).

Como marcador circulatorio se observa hipotensión en ausencia de otra causa que la provoque (p. ej. Hemorragia) (González, 2012).

8.4. Disfunción microcirculatoria

En los pacientes con sepsis es frecuente la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) (Silverstein, 2006) y la limitación de suministro de oxígeno, que puede ocurrir como resultado de la disminución tanto por difusión (es decir, edema tisular) como por convección (es decir, disminución de la densidad capilar perfundida). En este sentido, la disfunción endotelial puede estar implicada como el "motor" de MODS (Aldrich, 2013; Mittleman y Otto, 2015).

Como marcador hematológico son tres los hallazgos a tener en cuenta. El primero, se refiere a la falta de coagulación ocasionada por la Trombocitopenia; el segundo, es la anemia, en ausencia de hemolisis y/o hemorragia; y el tercer hallazgo es la leucopenia marcada (Mouly y del Amo, 2004).

8.5. Disfunción neurológica

La disfunción neurológica asociada a sepsis es muy poco caracterizada. Las anomalías del sistema nervioso central (disminución de la lucidez mental, estupor, coma, convulsiones) son comunes en las personas con shock séptico. En ellas se presentan cambios anatómicos e histológicos reversibles, tales como una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, fuga capilar y disfunción de la barrera hematoencefálica, que pueden ser responsables de la disfunción neurológica de los pacientes sépticos (Mittleman y Otto, 2015). La alteración neurológica, puede ir desde el sopor al coma, y se evalúa por el descenso en la puntuación de la escala de Glasgow modificada (Mouly y del Amo, 2004). La misma se basa en la identificación de una serie de signos neurológicos a los que se les asigna un valor numérico y una puntuación final. Se evalúan tres categorías generales: el nivel de consciencia, presencia de movimientos voluntarios y los reflejos de los pares craneales. Según la puntuación obtenida al paciente se le asigna un número entre 3 y 18. Por comparación con evaluaciones anteriores, el clínico puede evidenciar si ha habido una mejoría, deterioro o estabilidad neurológica con el tratamiento suministrado. Todo animal admitido al hospital con historia de traumatismo craneoencefálico debería clasificarse según esta escala para determinar su evolución neurológica posteriormente (Feliu Pascual, 2007).

8.6. Disfunción gastrointestinal y hepática

En gran parte de los trastornos hepáticos, la permeabilidad gastrointestinal puede incrementarse, predisponiendo así a la translocación bacteriana en el sistema linfático y el torrente sanguíneo. Dentro de los mecanismos de aumento de la permeabilidad epitelial GI es posible incluir la desregulación del flujo de sangre, alteraciones en el metabolismo energético, el estrés oxidativo, o efectos directos de citocinas que promueven la apoptosis. Se cree que el hígado que es el "órgano de choque" en los perros (Duarte Mote y col., 2009; Kilpatrick y col., 2016).

La disfunción hepática puede causar hipoalbuminemia, coagulopatías, hipoglucemia, ictericia, depresión mental, y encefalopatías. (Mittleman y Otto, 2015). La función hepática, se mide con un parámetro objetivo como es el nivel de bilirrubina en sangre (Mouly y del Amo, 2004). Por otro lado, los ácidos biliares (AcB) son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y se conjugan con taurina o glicina antes de su excreción como sales biliares en la bilis. La acción bacteriana en el intestino desconjuga algunos ácidos biliares, estos productos entran a la circulación portal y son extraídos y reciclados por los hepatocitos. Si los ácidos biliares no son extraídos son medidos en sangre periférica; por lo tanto la medición de los AcB es un test sensible de función hepática (Moreira, 2012).

9. INFLAMACIÓN Y COAGULACION:

La inflamación y la coagulación de la sangre se entremezclan y se potencian con frecuencia. El sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (endotoxina o Lipopolisacáridos) y por los mediadores de la inflamación. Los cambios inducidos por endotoxina cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. La inflamación activa la coagulación, pero la activación de la cascada de la coagulación promueve una aceleración de la respuesta inflamatoria aguda. La enzima trombina, que es responsable de la formación del trombo, es también un mediador mayor de la inflamación. Induce la regulación en más de E-selectina y P-selectina, mediadores fundamentales en la iniciación del proceso de pasaje de los neutrófilos de la circulación sanguínea a los tejidos e induce por efecto directo activación de las células endoteliales, leucocitos y plaquetas. (Estrada Cevallos, 2015). También, induce la inflamación mediante la unión de receptores llamados receptores activados de proteasas (PAR), porque se ligan a múltiples proteasas de serina parecidas a la tripsina, además de a la trombina (figura 7) (Robbins y Cotran, 2010 (Briceño, 2005)). A través de sus funciones proinflamatorias y procoagulantes, la formación inapropiada de trombina puede contribuir a algunas complicaciones de la sepsis, incluyendo disfunción vascular y adhesión leucocitaria (Estrada Cevallos, 2015).

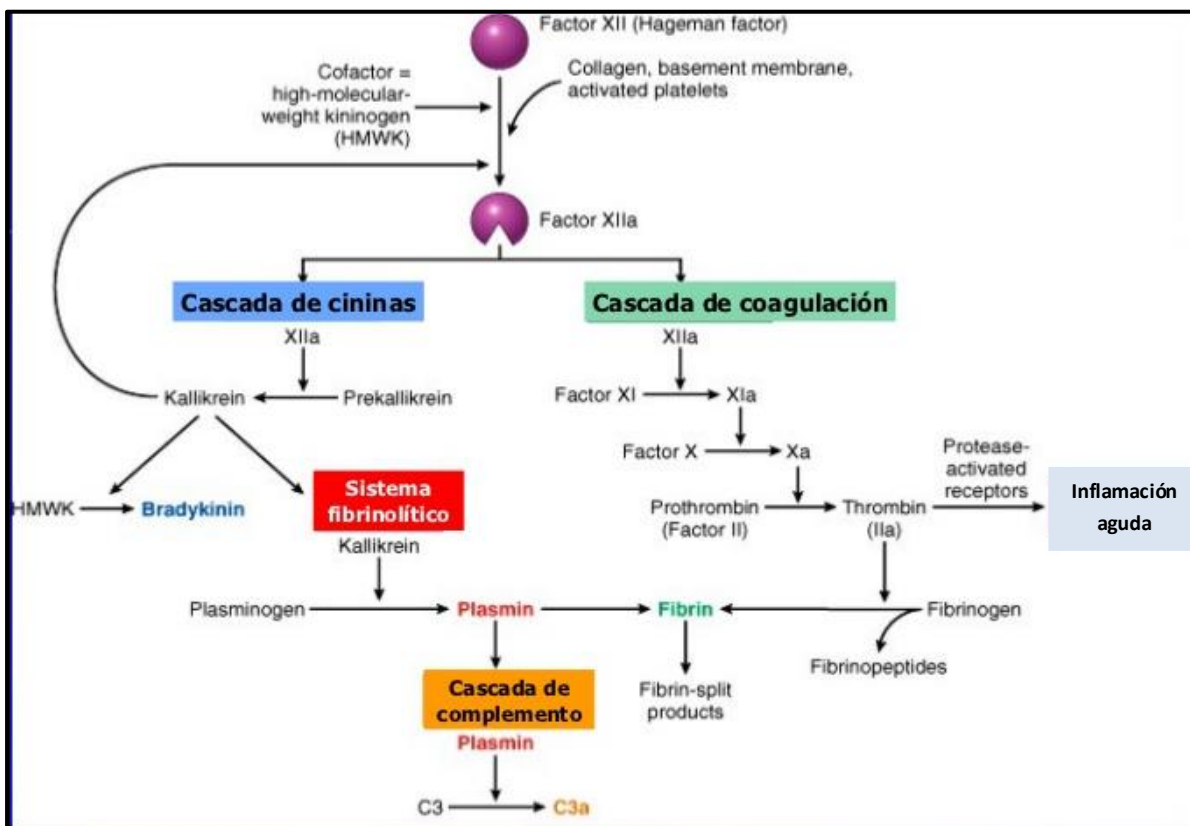


Figura 7: correlación entre la coagulación y la inflamación (Elsiever, 2005)

La hemostasia y la trombosis implican tres componentes: la pared vascular (sobre todo el endotelio), las plaquetas y la cascada de coagulación (Robbins y Cotran, 2010).

9.1. Hemostasia normal

Tras la lesión inicial se produce un breve período de vasoconstricción arteriolar mediado por mecanismos neurógenos reflejos, que se potencia mediante la liberación local de factores como la endotelina. Sin embargo, este efecto es transitorio. La lesión endotelial expone la matriz extracelular (MEC) subendotelial muy trombogénica, lo que facilita la adherencia y activación plaquetarias. Las plaquetas cambian de forma y liberan gránulos de secreción, que a los pocos minutos atraen más plaquetas (agregación) para crear un tapón hemostático, proceso denominado hemostasia primaria (figura 8) (Zachary y Mc Gavin, 2012).

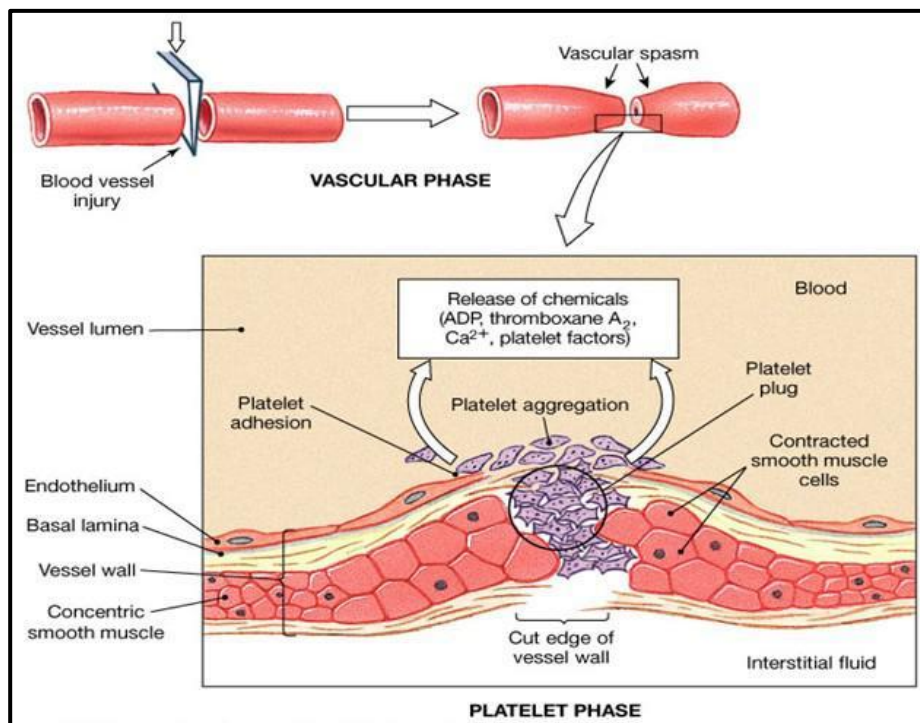


Figura 8: Hemostasia primaria (Farriols Danés, 2013)

En el foco de la lesión se expone el Factor tisular, llamado también factor III o tromboplastina. Este factor es una glucoproteína ligada a la membrana, procoagulante, sintetizada por las células endoteliales. Actúa junto al factor VII como principal iniciador in vivo de la cascada de coagulación, que culmina al final con la generación de trombina. La trombina degrada el fibrinógeno circulante a fibrina insoluble, creando una trama de fibrina, y también induce el reclutamiento y activación de plaquetas adicionales. Esta secuencia, llamada hemostasia secundaria, consolida el tapón plaquetario inicial (Robbins y Cotran, 2010). La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas forman un tapón permanente sólido para evitar las hemorragias posteriores. En este estadio se activan mecanismos

contrarreguladores (es decir activador tisular del plasminógeno, t-PA) para limitar el tapón hemostático al lugar de la lesión (Zachary y Mc Gavin, 2012). Los siguientes apartados, comentan la participación del endotelio, las plaquetas y la cascada de la coagulación en forma detallada.

9.1.1. Endotelio

Las células endoteliales son claves en la regulación de la hemostasia, dado que el equilibrio entre las actividades anti- y pro- trombóticas del endotelio determina que se produzca la formación, propagación o disolución del trombo (Robbins y Cotran, 2010):

9.1.1.1 Propiedades antitrombóticas

En condiciones normales, las células endoteliales evitan de forma activa la trombosis mediante la producción de factores que bloquean de forma distinta la adhesión y agregación plaquetaria, inhiben la coagulación y lisan los coágulos (Lopez Quintana, 2008; Robbins y Cotran, 2010).

Efectos antiagregantes: el endotelio intacto impide que las plaquetas se unan a la MEC subendotelial muy trombogénica. La prostaciclina (PGI_2) y el óxido nítrico producidos por las células endoteliales evitan la adherencia plaquetaria. Son dos potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria; su síntesis a nivel endotelial se activa por diversos factores producidos durante la coagulación (trombina y citocinas) (Robbins y Cotran, 2010).

Efectos anticoagulantes: mediados por moléculas parecidas a la heparina asociadas a la membrana endotelial, trombomodulina e inhibidor del factor tisular. Actúan de forma indirecta como cofactores que fomentan en gran medida la inactivación de la trombina y otros factores de coagulación, mediante la proteína plasmática antitrombina III. La trombomodulina se liga a la trombina y la convierte de su forma procoagulante en una vía anticoagulante por su capacidad de activar proteína C, que inhibe la coagulación mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa. El endotelio produce también proteína S, un cofactor para la proteína C, e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), el cual inhibe directamente la actividad del factor tisular-factor VIIa y del factor Xa (Lopez Quintana, 2008; Robbins y Cotran, 2010).

Efectos fibrinolíticos: las células endoteliales sintetizan el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), una proteasa que degrada el plasminógeno para formar la plasmina; la plasmina, a su vez, degrada fibrina (Feldman y col., 2000).

9.1.1.2. Propiedades protrombóticas

Los traumatismos y la inflamación de las células endoteliales inducen un estado protrombótico que modifica las actividades de las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema fibrinolítico (Robbins y Cotran, 2010):

Efectos plaquetarios: las lesiones endoteliales permiten que las plaquetas contacten con la matriz extracelular subyacente; la adherencia posterior se produce por interacciones con el factor de von willebrand (vWF), que es un producto de las células endoteliales normales y un cofactor esencial para la unión de las plaquetas a los elementos de la matriz.

Efectos procoagulantes: las células endoteliales sintetizan factor tisular, el principal activador de la cascada extrínseca de la coagulación, en respuesta a las citocinas (por ejemplo, TNF, o la IL-1) o a la endotoxina bacteriana. Además, las células endoteliales activadas aumentan la función catalítica de los factores de coagulación IXa y Xa (Robbins y Cotran, 2010).

Efectos antifibrinolíticos: las células endoteliales secretan inhibidores del activador del plasminógeno (PAI), que limitan la fibrinólisis y tienden a favorecer la trombosis.

Podemos resumir, que las células endoteliales intactas no activadas inhiben la adhesión plaquetaria y la coagulación de la sangre. Las lesiones o activación del endotelio determinan un fenotipo procoagulante, que induce la formación de trombos (Robbins y Cotran, 2010).

9.1.2. Plaquetas

Tienen un papel central en la hemostasia normal, ya que forman un tapón hemostático que inicialmente sella los defectos vasculares y también porque aportan una superficie sobre la cual se reclutan y concentran los factores de coagulación activados. Tras una lesión vascular, las plaquetas contactan con los elementos de la MEC, como colágeno y glucoproteína de adhesión vWF. Cuando entran en contacto con estas proteínas, las plaquetas sufren: adhesión y cambio de forma; secreción (reacción de liberación), y agregación (Feldman y col., 2000).

9.1.3. Cascada de coagulación

Es el tercer brazo del proceso hemostático. Se trata de una serie de conversiones enzimáticas que se amplifican; cada paso consiste en la proteólisis de una proenzima inactiva, que da lugar a una enzima activada, hasta culminar en la formación de la trombina. La trombina es el factor más importante de la coagulación y puede actuar en múltiples niveles del proceso. Al final de la cascada proteolítica, la trombina convierte la proteína plasmática soluble fibrinógeno en monómeros de fibrina que se polimerizan en un gel insoluble. El gel de fibrina rodea a las plaquetas y otras células circulantes dentro del tapón hemostático secundario definitivo, y los polímeros de fibrina forman enlaces cruzados covalentes y se estabilizan por el factor XIIIa (figura 9) (Zachary y Mc Gavin, 2012).

La formación de trombina a partir de protrombina ocurre a través de la activación del factor X en conexión con el factor V, y el fosfolípido como cofactor. Las reacciones que conducen a la activación del factor X y por lo tanto a la formación de trombina se

dividen generalmente en dos vías de acción, la intrínseca y la extrínseca, que están interconectadas (Feldman y col., 2000).

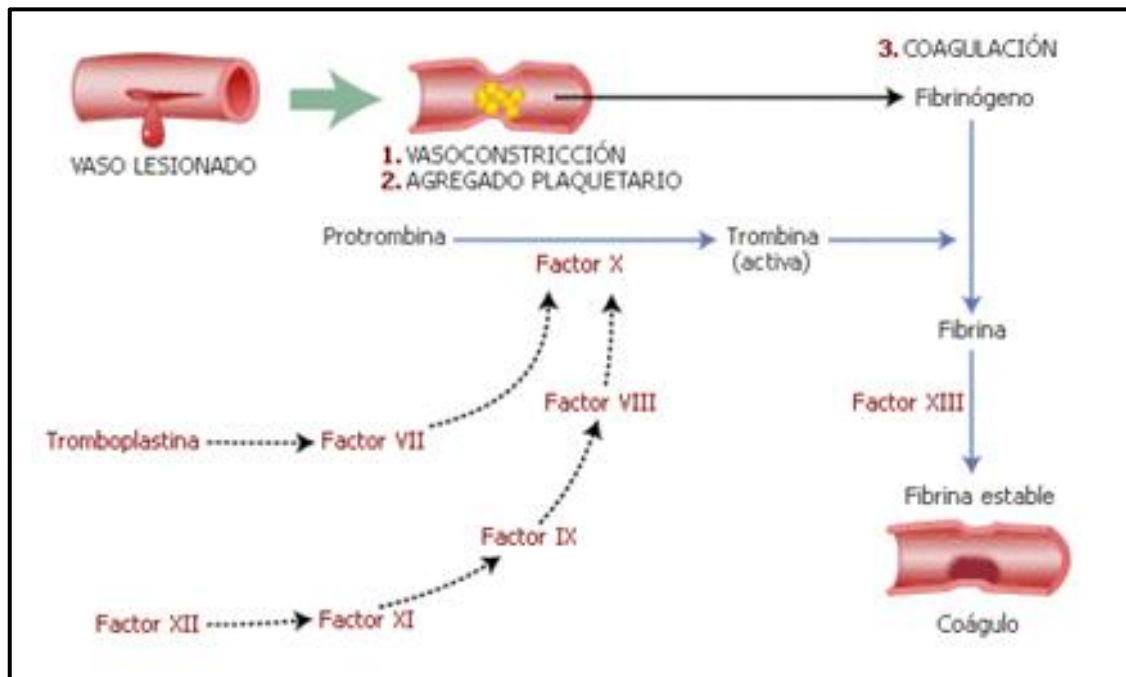


Figura 9: Cascada de coagulación en la hemostasia normal (Sirera, 2014)

Cuando se activa, la cascada de la coagulación debe quedar limitada al foco de la lesión para evitar la diseminación por todo el árbol vascular. Existen tres categorías de anticoagulantes endógenos responsables de controlar la coagulación: la activación de la **proteína C**, que genera la proteólisis de los factores Va y VIIIa y también incrementa la actividad fibrinolítica; la **antitrombina**, que inhibe las serin proteasas de trombina y el factor Xa, y en menor medida factores IXa, XIa, XIIa y plasmina, mediante la formación de complejos irreversibles 1:1. Este es un proceso lento (minutos), pero cuando la heparina está presente tarda sólo pocos segundos; y, el **inhibidor de la vía del factor tisular** (TFPI) (figura 10) (Feldman y col., 2000).

La activación de la cascada de la coagulación desencadena también la cascada fibrinolítica, que modera el tamaño del coágulo final (figura 11). Por lo tanto, un coágulo de fibrina que se forma en un vaso para detener la hemorragia, o en el tejido en respuesta a la inflamación, se remodela y luego desaparece para restablecer el flujo normal de la sangre o la función del tejido, respectivamente (Feldman col., 2000).

9.1.4. Fibrinólisis

La fibrinólisis se consigue mediante la actividad enzimática de la plasmina, que degrada la fibrina e interfiere con su polimerización. Los productos de degradación de la fibrina (PDF) generados, también pueden ser anticoagulantes débiles. Las concentraciones elevadas de PDF (especialmente dímeros D derivados de fibrina) se pueden emplear para el diagnóstico de estados trombóticos anormales, como la

CID. La plasmina se genera por el catabolismo enzimático del precursor circulante inactivo plasminógeno por una vía dependiente del factor XII o por los activadores del plasminógeno. Como se dijo, las células endoteliales se encargan también del ajuste del equilibrio coagulación/anticoagulación mediante la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) el cual, posiblemente desempeñe un papel en la trombosis intravascular asociada a la inflamación intensa (Machado Lobo y col., 2007).

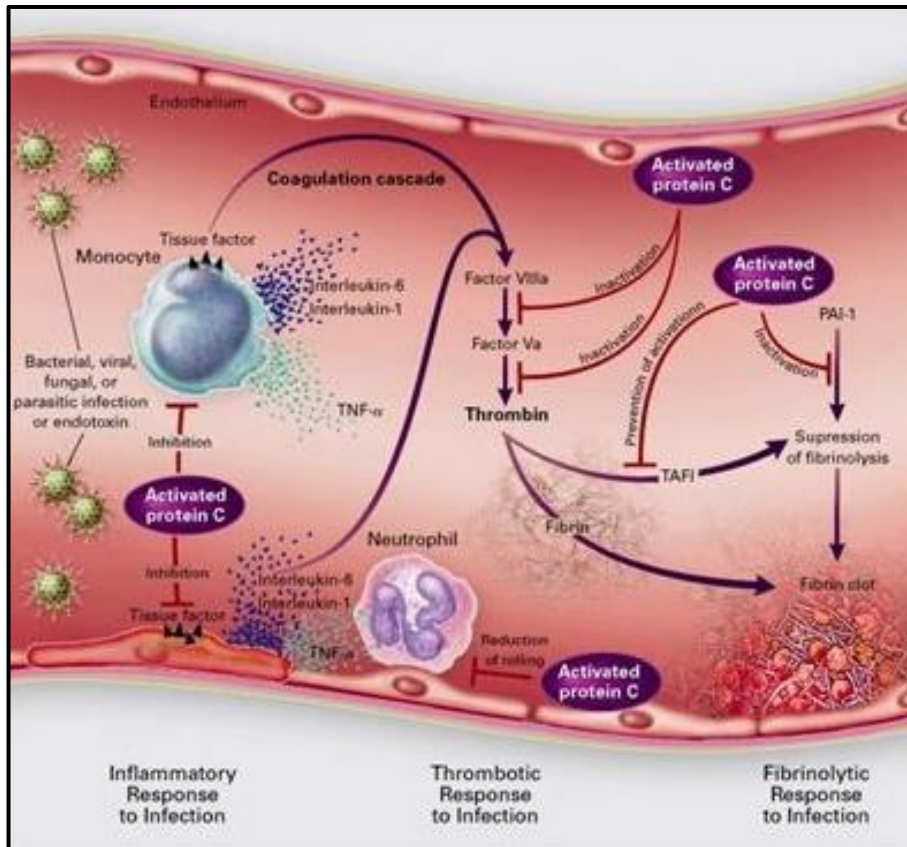


Figura 10: Inflamación sistémica y coagulación: factores reguladores (Elsiever, 2005)

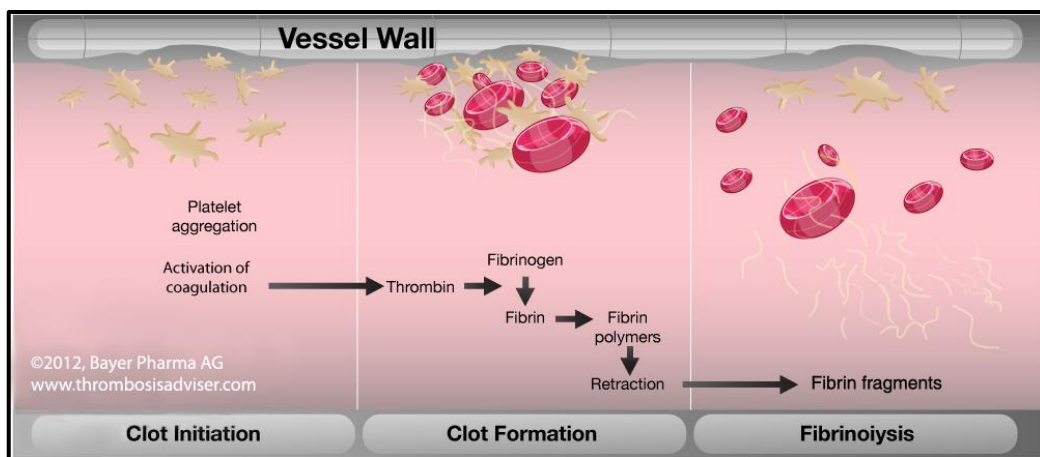


Figura 11: Coagulación y fibrinólisis (Bayer pharma AG, 2012)

9.2. Alteraciones en la hemostasia

Las vías patogénicas que conducen a trastornos de la coagulación en la sepsis grave y shock séptico incluyen, además de la activación del complemento: activación de la cascada de coagulación, vías anticoagulantes fisiológicas defectuosas, y alteración de la fibrinólisis (Tizard, 2000; Laforcade, 2015).

Las células endoteliales disfuncionales pueden producir más factores procoagulantes (moléculas de adhesión plaquetarias, factor tisular, PAF) o pueden sintetizar menos efectores anticoagulantes (trombomodulina, PGI₂, t-PA) (Zachary y Mc Gavin, 2012). Las lesiones endoteliales, provocadas por el LPS y las citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), tienen especial importancia para la formación de trombos, a través de la exposición de la MEC subendotelial, la adhesión de las plaquetas y la liberación del factor tisular, que es el principal activador de coagulación en la sepsis sobre la superficie de las células endoteliales y monocitos. A su vez, inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de la proteína C, la trombomodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la proteína C (Feldman y col., 2000). Además, el TNF regula positivamente la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que favorece la adhesión de los leucocitos, que, a su vez, dañarían las células endoteliales al liberar radicales de oxígeno y proteasas ya formadas (Robbins y Cotran, 2010).

También se ha demostrado que estas citocinas producen el agotamiento local de PGI₂ y que reducen la expresión del activador tisular del plasminógeno y producen una intensa liberación del inhibidor del activador de plasminógeno. Los neutrófilos activados en el curso de la respuesta inflamatoria producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye la antitrombina III (ATIII) y trombomodulina, disminuyendo así los anticoagulantes naturales. Por otro lado, la proteína de fase aguda PCR regula en más el factor tisular de la coagulación (Lobo, 2007; Stokol, 2010).

La activación de la coagulación, inhibición de la fibrinólisis y el consumo de los inhibidores y anticoagulantes naturales llevan al desarrollo de un estado procoagulante que resulta en depósito de fibrina e inadecuada remoción de estos depósitos en la microvasculatura (Lopez Quintana, 2008).

9.2.1. Coagulación intravascular diseminada

Es un trastorno trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico, que se caracteriza por la activación excesiva de la coagulación que provoca la formación de trombos de fibrina en la red microvascular del cuerpo. La CID no es un trastorno primario, sino una posible complicación de cualquier cuadro que determine una activación diseminada de la trombina, por lo tanto, se presenta como complicación secundaria de muchos trastornos diferentes (Stokol, 2010). Como se describió en los apartados anteriores, los mecanismos principales que desencadenan la CID son la liberación

del factor tisular o de sustancias tromboplásticas en la circulación; y, una lesión diseminada en las células endoteliales (Robbins y Cotran, 2010)

Las posibles consecuencias de la CID son dobles. En primer lugar, se produce un amplio depósito de fibrina dentro de la microcirculación, lo que provoca isquemia de los órganos más afectados y vulnerables y anemia hemolítica microangiopática, que es consecuencia de la fragmentación de los eritrocitos al pasar por vasos estenosados. En segundo lugar, el consumo de plaquetas y factores de coagulación y la activación del plasminógeno provoca la diátesis hemorrágica. La plasmina no solo escinde la fibrina, sino que también dirige los factores V y VIII, lo que reduce aún más su concentración. Además, los productos de degradación de fibrina que son consecuencia de la fibrinólisis inhiben la agregación plaquetaria, la polimerización de la fibrina y la trombina. Todas esas perturbaciones contribuyen al fracaso de la hemostasia que se observa en la CID (figura 12) (Silverstein, 2006; Robbins y Cotran, 2010; Stokol, 2010).

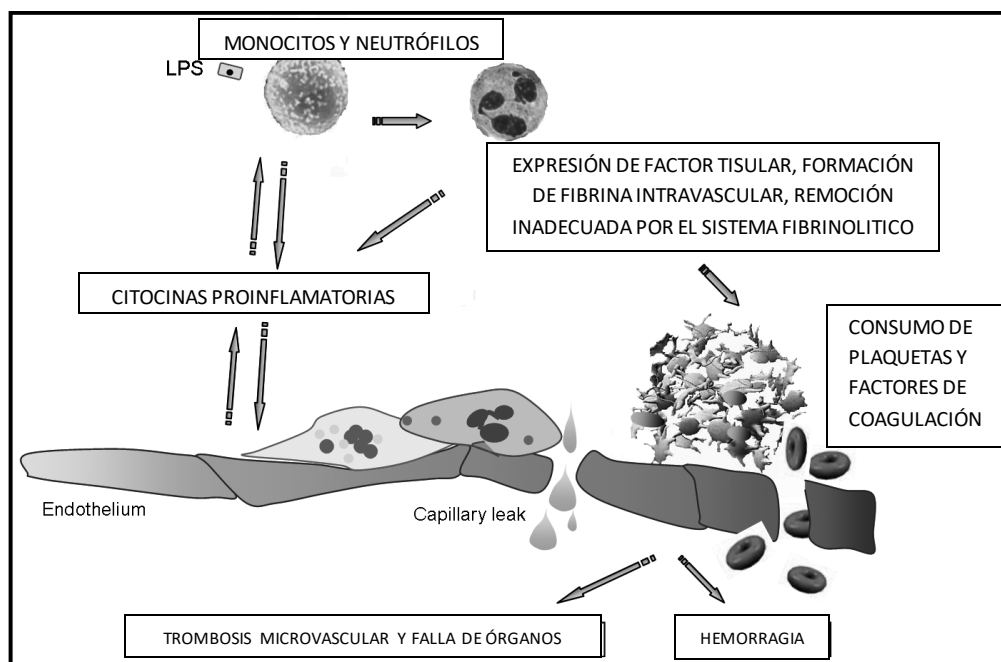


FIGURA 12: Interacción entre la inflamación y la coagulación (Lobo, 2007).

10. MARCADORES Y MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN:

El SRIS no es una entidad simple en el cual existe un desorden patológico único, sino que se expresa a través de la interacción de una compleja red de mediadores bioquímicos y cascadas de amplificación. Algunos son esenciales para la expresión del síndrome clínico, mientras otros meramente representan la secuela del proceso; los primeros son los mediadores y los últimos los marcadores (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

Por lo tanto, un **mediador** de la inflamación es un evento, estado o sustancia que causa o participa en una enfermedad y que está presente durante algunas o todas las expresiones clínicas de la misma (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005). Éste, puede inducir a una célula a: elaborar o deshacerse de un receptor, secretar otro mediador, adherirse a otra célula, liberar una enzima, aumentar su función habitual, o a realizar una nueva función (Aldrich, 2013).

Los criterios al definir una sustancia como mediador de la enfermedad pueden ser articulados en la siguiente adaptación de los postulados de Koch:

- El mediador está presente en todos los pacientes que sufren la enfermedad.
- La administración del mediador a un animal experimental debe reproducir las características de la enfermedad.
- La neutralización del mediador antes de la inducción experimental de la enfermedad debe prevenir el desarrollo de ésta.
- La neutralización del mediador después de la inducción experimental de la enfermedad debe atenuar la severidad subsiguiente (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

Por otro lado, adjudicamos al **marcador** la medición que identifica un estado biológico o que predice la presencia o severidad de un proceso patológico o enfermedad. Un marcador puede proveer información en uno o más de los siguientes dominios:

- estableciendo un diagnóstico al identificar a pacientes que tengan la enfermedad y por consiguiente pudieran responder a una determinada terapéutica.
- cuantificando la severidad de la enfermedad al identificar a los pacientes que son sensibles a experimentar un pronóstico adverso o beneficioso.
- midiendo la respuesta a la terapia al determinar como el paciente está respondiendo ante determinada intervención (Matera y col., 2013).

Muchos mediadores de la inflamación pueden ser usados como marcadores de lesión que nos ayudarán a llegar a un diagnóstico y poder establecer pronósticos (Aldrich, 2013).

Los mediadores se generan a partir de células o de proteínas plasmáticas. Los de **origen celular**, normalmente están secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis de los gránulos (por ejemplo, histamina en los gránulos de los mastocitos) o sintetizarse de novo (por ejemplo, citocinas, prostaglandinas) como respuesta a un estímulo. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida. Los mediadores de **origen plasmático** (proteínas del complemento, cininas) se producen fundamentalmente a nivel hepático y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar, en general, a través de una serie de roturas proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas (cuadro 1) (Robbins y Cotran, 2010).

Acciones de los principales mediadores de la inflamación		
Mediador	Fuentes principales	Acciones
DERIVADOS DE CÉLULAS		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial.
Serotonina	Plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de permeabilidad vascular, quimiotaxis, adherencia y activación de leucocitos
PAF	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, degranulación, explosión oxidativa.
Esp. React de O2	Leucocitos	Destrucción de los microbios, lesión tisular
NO	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular, destrucción de los microbios
Citocinas (TNF, IL-1)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Activación endotelial local (expresión de moléculas de adherencia), fiebre/dolor/anorexia/hipotensión, reducción de la resistencia vascular (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxis, activación de los leucocitos.
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS		
Complemento (C5a, C3a, C4a)	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, vasodilatación (estimulación de los mastocitos)
Cininas	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasas activadas durante la coagulación	Plasma (producido en el hígado)	Activación endotelial, reclutamiento de leucocitos.

Cuadro 1: Principales fuentes de los mediadores y su implicación en la reacción inflamatoria (Robbins y Cotran, 2010).

10.1. Mediadores de origen celular

10.1.1. Aminas vasoactivas: histamina y serotonina.

Se almacenan en forma de moléculas preformadas en las células y por eso se encuentran dentro de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación.

Las principales fuentes de **histamina** son los mastocitos que aparecen en condiciones normales en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se encuentra en los basófilos de la sangre y en las plaquetas. La histamina se libera mediante degranulación en respuesta a diversos estímulos, tales como : 1) lesiones físicas (traumatismo, frío o calor); 2) unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas; 3) fragmentos del complemento llamados anafilatoxinas (C3a y C5a); 4) proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos (por ejemplo sustancia P), y 6) citocinas (IL-1, IL-8). La misma, induce la dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas (Robbins y Cotran, 2010).

La **serotonina** es un mediador vasoactivo preformado, cuyas acciones se parecen a las de la histamina. Está en las plaquetas y en algunas células neuroendócrinas, como las del aparato digestivo, y en los mastocitos de los roedores, pero no de los seres humanos. La reacción de liberación de las plaquetas, que constituye un elemento clave en la coagulación, promueve la liberación de serotonina (e histamina) aumentando la permeabilidad vascular, por lo tanto, representa una de las múltiples vinculaciones entre la coagulación y la inflamación (Robbins y Cotran, 2010).

10.1.2. Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipotoxinas

Cuando se activan las células por diversos estímulos, el AA de la membrana se convierte con rapidez por acción enzimática y da lugar a prostaglandinas y leucotrienos. Estos mediadores lipídicos con actividad biológica se comportan como señales intracelulares o extracelulares, que influyen sobre diversos procesos biológicos, incluida la inflamación y la hemostasia. Los mediadores derivados del AA, llamados también eicosanoides, son sintetizados por dos tipos de enzimas fundamentales: ciclooxigenasas (que generan las prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen los leucotrienos y las lipoxinas) (Zachary y Mc Gavin, 2012)

Las **prostaglandinas** (PG) se producen por los mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Las más importantes para la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) y TxA₂ (tromboxano). La prostaciclina es un vasodilatador, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también potencia de forma importante los efectos que aumentan la permeabilidad y quimiotaxis de otros mediadores. Un desequilibrio entre el tromboxano y la

prostaciclina se ha relacionado como una alteración precoz en la formación de los trombos en los vasos coronarios y cerebrales. La PGD_2 , es la principal prostaglandina elaborada en los mastocitos; junto con la PGE_2 , produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que estimula la formación del edema. La $PGF_{2\alpha}$, estimula la contracción del músculo liso uterino y bronquial y de las arteriolas pequeñas, y la PGD_2 es quimioatrayente para los neutrófilos (Aldrich, 2013).

Las enzimas lipooxigenasas son responsables de la producción de los **leucotrienos** los cuales son sustancias que atraen a los leucocitos y que, además, ejercen efectos vasculares. La fuga vascular, al igual que sucede con la histamina, se limita a las vénulas. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular e inducen broncoespasmo con mucha más potencia que la histamina (Aldrich, 2013).

Las **lipoxinas** se generan a partir del AA por la vía de las lipooxigenasas, pero, a diferencia de los leucotrienos y las prostaglandinas, son inhibitoras de la inflamación. Las principales acciones de las lipoxinas son la inhibición del reclutamiento de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación. Se describe una relación inversa entre la producción de lipoxina y leucotrienos, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladores negativos endógenos de los leucotrienos y desempeñar así un papel en la resolución de la inflamación (Robbins y Cotran, 2010).

10.1.3. Factor activador de las plaquetas

El **PAF** produce la agregación plaquetaria y realiza múltiples acciones inflamatorias. Diversos tipos celulares, incluidas las propias plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales, pueden producir PAF, tanto en forma secretada como ligada a la membrana. Además de la agregación plaquetaria, el PAF, provoca la vasoconstricción y broncoconstricción y, con concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas con una potencia entre 100 y 10000 veces superior a la histamina. También aumenta la adherencia de los leucocitos al endotelio, la quimiotaxis y la degranulación. Por lo tanto, puede inducir la mayor parte de las reacciones vasculares y celulares de la inflamación. El PAF potencia también la síntesis de otros mediadores, en concreto de los eicosanoides, por los leucocitos y otras células (Laforcade, 2015).

10.1.4. Especies reactivas de oxígeno

La liberación extracelular de bajas concentraciones de estos potentes mediadores puede aumentar la expresión de quimiocinas (por ej. IL-8), citocinas y moléculas de adherencia leucocitarias endoteliales, de modo que se amplifica la respuesta inflamatoria. Están implicados en las siguientes respuestas de la inflamación: lesión de las células endoteliales, con el consiguiente aumento de la permeabilidad

vascular, lesiones de otros tipos celulares (células parenquimatosas, eritrocitos) e inactivación de las antiproteasas como la α_1 -antitripsina (Duarte y Mote y col., 2009).

El suero, los líquidos tisulares y las células del anfitrión disponen de mecanismos antioxidantes que les protegen frente a estos radicales derivados del oxígeno con capacidad lesiva. Incluyen: enzima superóxido dismutasa, enzima catalasa, glutatión peroxidasa, ceruloplasmina y, la fracción libre de hierro de la transferrina sérica. Por tanto, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en cualquier reacción inflamatoria depende del equilibrio entre la producción y la inactivación de estos metabolitos en las células y tejidos (Feldman y col., 2000; Rancan, 2015).

10.1.5. Óxido nítrico (ON)

El ON se descubrió como un factor liberado en las células endoteliales, que produce vasodilatación. Es un gas soluble que no solo se produce en las células endoteliales, sino también en los macrófagos, neutrófilos y en algunas neuronas cerebrales. La vida media del ON in vivo solo dura segundos, por lo que sólo actúa sobre células muy próximas al lugar que se produce (Rancan, 2015). Realiza acciones dobles en la inflamación; relaja el músculo liso vascular e induce la vasodilatación, por lo que contribuye a la reacción vascular, pero también es un inhibidor del componente celular de las respuestas inflamatorias. ON reduce la agregación y la adherencia plaquetaria, inhibiendo varios pasos de la inflamación inducida por los mastocitos, e inhibe el reclutamiento de los leucocitos. Dadas éstas acciones inhibitorias, se cree que la producción de ON es un mecanismo endógeno de control de las respuestas inflamatorias (Robbins y Cotran, 2010).

Al inhibir la agregación plaquetaria, contribuye a conferir la propiedad antitrombótica normal al endotelio vascular. Normalmente la producción de ON es pulsátil. La inflamación induce la producción constante de grandes cantidades de ON, que puede producir una vasodilatación excesiva y una hipoactividad vascular de los vasoconstrictores (Aldrich, 2013; Rancan, 2015).

10.1.6. Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas producidas por diferentes tipos celulares (sobre todo, linfocitos activados y macrófagos, aunque también células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo). Están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares, pero también se conocen sus efectos adicionales en la inflamación aguda y crónica (Robbins y Cotran, 2010). Participan directa o indirectamente en la patogenia de numerosas enfermedades, entre las que está el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (Briceño, 2005).

Su función es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra y son biológicamente activas en concentraciones reducidas. A diferencia de las hormonas endocrinas clásicas, éstas son producidas por varios tipos de células, en respuesta a estímulos y desempeñan un papel poco importante en la homeostasis

normal. Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino) (Briceño, 2005). Las principales citocinas proinflamatorias son el TNF- α , las interleucinas (IL-1, IL-6 i IL-8) y los interferones (Matera y col., 2013).

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1(IL-1) se producen principalmente en los macrófagos activados. Su secreción, se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios. Son los mediadores inflamatorios que se disparan más rápido en la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial y en la iniciación de la necrosis y la apoptosis (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

Sus acciones más importantes sobre la inflamación incluyen efectos sobre el endotelio (activación endotelial), los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémicas. El TNF presenta actividad procoagulante, estimulando la expresión de factores tisulares y suprimiendo cofactores importantes para la actividad de la proteína C anticoagulante (Anaya, 2003; Aldrich, 2013).

El TNF estimula la liberación de otras citocinas, como IL-1, IL-6, interferón gama e IL-12 (Salles y col., 1999) y además, regula también el equilibrio de energía al inducir la movilización de proteínas y lípidos (favorece la lipogénesis y aumenta la trigliceridemia) y suprimir el apetito (Robbins y Cotran, 2010). Igualmente, esta citocina puede estimular la producción de hormonas como el cortisol, la epinefrina, el glucagón, la insulina y la norepinefrina (Anaya, 2003).

Todos estos procesos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, respaldando el concepto de que los mediadores esenciales de los efectos de la sepsis son las citocinas. Muchos de los efectos de las citocinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa (Briceño, 2005).

La lista de citocinas implicadas en la inflamación está en constante aumento, dos que han recibido un notable interés recientemente son la IL-6, elaborada por macrófagos y otras células, que participa en reacciones locales y sistémicas; y la IL-17, producida principalmente por los linfocitos T, que induce el reclutamiento de los neutrófilos (Zachary y Mc Gavin, 2012).

La IL-6 ha sido de interés para numerosas investigaciones en cuadros de sepsis, porque es más fácilmente detectable que otras citocinas ya que permanece elevada por períodos más largos. Su liberación es muy rápida, detectándose concentraciones elevadas en la circulación sistémica en las primeras 4 a 6 horas tras el estímulo infeccioso, pudiendo persistir durante 10 días y sus niveles disminuyen hasta ser indetectables (Estrada Cevallos, 2015). La misma, induce la síntesis de reactantes de fase aguda y estimula el crecimiento de células T activadas. Además, conjuntamente con la IL-10 y la IL-1 constituyen potentes inhibidores de la

producción de TNF- α por las células mononucleares periféricas. Al ser una citocina dual, sus niveles estarán incrementados en un estado de respuesta compensadora antiinflamatoria (CARS) (Silverstein, 2015).

La IL-10, tiene efectos antiinflamatorios (Aldrich, 2013), inhibe la expresión de moléculas de complejo de histocompatibilidad mayor clase II, la síntesis de óxido nítrico y la contrarregulación de TNF- α . Además, suprime la producción de IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos y la proteína 1 α inflamatoria de macrófagos. Sobrerregula la activación de células T expresadas y secretadas, factor inhibidor de leucemia y sobre ella misma. La IL-10, también inhibe la síntesis de gelatinasa y colagenasa. Se considera una de las citocinas protectoras, más importantes en la inflamación (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

Las quimiocinas son una familia de pequeñas proteínas, que actúan fundamentalmente como quimiotaxinas para distintos tipos específicos de leucocitos. Realizan dos funciones fundamentales: estimulan el reclutamiento de los leucocitos en la inflamación y controlan la migración normal de las células a través de varios tejidos. Algunas quimiocinas se producen de forma transitoria en respuesta a estímulos inflamatorios e inducen el reclutamiento de los leucocitos en los sitios de inflamación. Otras, se producen de forma constitutiva en los tejidos y actúan organizando los distintos tipos celulares en distintas regiones anatómicas de los tejidos (Robbins y Cotran, 2010).

10.1.7. Elementos de los lisosomas de los leucocitos

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos, que, tras su liberación, pueden participar en la respuesta inflamatoria. Las distintas enzimas de los gránulos realizan diversas funciones: las proteasas ácidas degradan bacterias y restos celulares dentro de los fagolisosomas, las proteasas neutras son capaces de degradar diversos componentes de la matriz extracelular como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago. Las proteasas neutras además pueden romper de forma directa las proteínas del complemento C3 y C5, liberando anafilotoxinas y péptidos. Debido a los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocitaria inicial podría, si no se controlara, potenciar más la inflamación y el daño tisular (Robbins y Cotran, 2010).

10.1.8. Neuropeptidos

Los neuropeptidos, se secretan en los nervios sensitivos y diversos leucocitos e intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria. Uno de ellos, la sustancia P, realiza muchas funciones biológicas, incluida la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción por células endócrinas y el aumento de permeabilidad vascular (Robbins y Cotran, 2010).

10.2. Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas

10.2.1. Sistema del complemento

El sistema del complemento está constituido por más de 20 proteínas, actúa en la inmunidad innata y adaptativa para la defensa frente a los patógenos bacterianos. En el proceso de activación del complemento se elaboran varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular e inducen quimiotaxis y opsonización (Aldrich, 2013).

El paso crítico en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente, C3. La degradación de C3, se puede producir mediante una de tres vías: **la vía clásica**, que se activa mediante la fijación de C1 al anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con el antígeno; **la vía alternativa**, que se puede estimular por las moléculas de superficie microbiana (por ejemplo LPS o endotoxina), polisacáridos complejo, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos. La activación puede darse secundaria a la activación de la vía clásica mediante C3a y C3b, o por hidrólisis espontánea de C3 y C3b; y, **la vía de las lectinas**, en la que la lectina plasmática ligadora de manosa (MBP) detecta residuos de hidratos de carbono (manosa) en la superficie de los microbios y activa de forma directa a C1 (complejo C1qrs). La segunda esterasa (asociada a MBP llamado MASP) actúa sobre C4, y el resto es similar a la vía clásica (figura 13) (Robbins y Cotran, 2010). Las funciones biológicas del sistema del complemento se clasifican dentro de tres grupos generales (Zachary y McGavin, 2012):

Inflamación: C3a, C5a y en menor medida C4a son productos derivados de la degradación de los componentes correspondientes del complemento que estimulan la liberación de histamina en los mastocitos, aumentando de esta forma la permeabilidad vascular y provocando vasodilatación. C5a, además es también un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en los neutrófilos y los monocitos, determinando la liberación adicional de mediadores inflamatorios.

Fagocitosis: el C3b y su producto de degradación, al fijarse a la pared microbiana, se comportan como opsoninas e inducen la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, que expresan receptores de superficie para los fragmentos del complemento.

Lisis celular: El depósito de complejo atacante de membrana (MAC) sobre las células hace que éstas se vuelvan permeables al agua y los iones, y produce muerte (lisis) de las mismas.

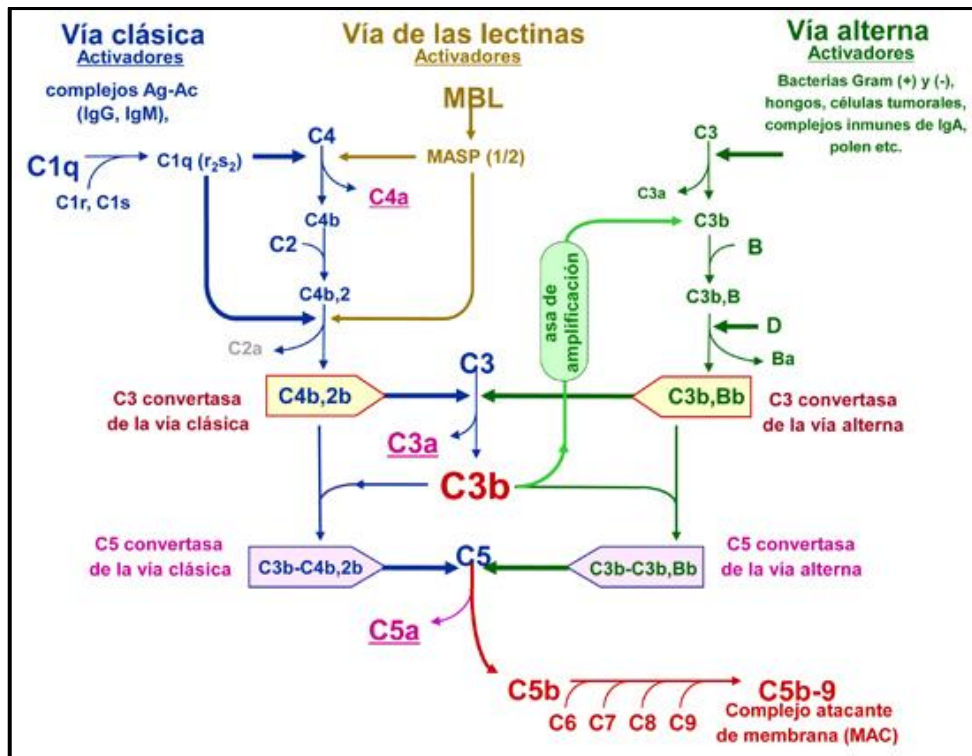


Figura 13: Degradación de proteínas para la activación del sistema del complemento (<http://primaryimmune.org>).

10.2.2. Sistemas de la coagulación y las cininas

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas llamadas cininógenos mediante la acción de unas proteasas específicas, llamadas calicreínas. La cinina y el sistema de coagulación también están conectados en forma estrecha: el factor XII, XIIa dará lugar a la bradicinina. (Aldrich, 2013).

Al mismo tiempo que el factor XIIa induce la formación del coágulo de fibrina, activa el sistema fibrinolítico. Esta cascada contrarresta la coagulación mediante la degradación de fibrina, de forma que se solubiliza el coágulo. La calicreína, además del activador del plasminógeno, degrada el plasminógeno, una proteína plasmática que se une al coágulo de fibrina en desarrollo para generar plasmina, una proteasa multifuncional. Aunque la principal función de la plasmina es lisar los coágulos de fibrina, durante la inflamación también degrada la proteína del complemento C3, y degrada la fibrina para generar productos que muestran propiedades inductoras de la permeabilidad (Zachary y Mc Gavin, 2012).

10.3. Otros mediadores

10.3.1. Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM), las integrinas y las selectinas median la adhesión de las células endoteliales y los leucocitos. Son importantes en

el aporte de leucocitos a las áreas de inflamación. Sin embargo, también pueden promover una agregación inapropiada de leucocitos y causar obstrucción microvascular (Aldrich, 2013).

10.3.2. Procalcitonina (PCT)

La PCT, molécula precursora de la calcitonina, también se ha investigado como un marcador potencial de la sepsis. Es normalmente producida por la glándula tiroides, prácticamente toda la PCT producida por estas células es convertida en calcitonina por la acción de determinadas endopeptidasas, es por eso que su concentración plasmática es muy baja en pacientes sanos (Name Bayona y col., 2002; Estrada Cevallos, 2015). Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan en respuesta a estímulos proinflamatorios como las citocinas y en particular a productos bacterianos como las endotoxinas. De todas formas, el origen de la PCT en estas circunstancias patológicas es incierto. Algunos autores barajan la hipótesis de que se sintetiza en el hígado, estudios experimentales de incubación de células hepáticas con el TNF- α y la IL-6 producen un incremento de la PCT (Zúñiga y col., 2009; Estrada Cevallos, 2015).

Luego del estímulo, la PCT aparece en sangre a las 3-6 horas con un pico a las 8 horas y meseta de 24 a 30 horas, manteniéndose hasta durante 48-72 horas (Zúñiga y col., 2009). Varios autores, han demostrado que la procalcitonina es un mediador de la inflamación sistémica que contribuye a la patogenia de la sepsis, similar a las citocinas proinflamatorias, y señalan que cumple una función secundaria más que primaria en la cascada inflamatoria, con un papel amplificador (aumenta la liberación de óxido nítrico mediada por óxido nítrico sintetasa (iNOS)) y sostenedor de la respuesta inflamatoria. Sus concentraciones altas, al igual que las de la IL-6, son indicativas de la gravedad de la enfermedad y ayudan a diferenciar la etiología bacteriana de otras (Castelli y col., 2004; Name Bayona y col., 2002; Laforcade, 2015). En los últimos años se han realizado múltiples estudios en los que se demuestra que existe un aumento de la concentración de la PCT en la sangre de los pacientes sépticos, y que podría detectarse de una manera más sensible, específica y precoz la existencia de infección bacteriana y fúngica, distinguir una reacción de rechazo de un órgano y reacción sistémica frente a infección, e incluso diferenciar la etiología bacteriana o vírica de la misma (Name Bayona y col., 2002; Estrada Cevallos, 2015). Varios estudios recientemente publicados indican que existe una relación significativa de PCT no sólo a la infección y la inflamación sistémica, sino también a la disfunción de órganos, así como en diversos tipos de trauma tisular (Castelli y col., 2004).

10.3.3. Proteínas de fase aguda (PFA):

Si bien el estudio de las proteínas séricas en animales fue muy investigado desde mitad del 1900s, las principales aplicaciones en veterinaria se evaluaron en los 90.

La PFA son proteínas sanguíneas sintetizadas primariamente por los hepatocitos como parte de la respuesta de fase aguda (RFA), una reacción sistémica que apunta a restablecer la homeostasis y promover la salud (Cray y col., 2009). En general su síntesis se ve estimulada entre 6 y 8 horas después de iniciarse la reacción inflamatoria y llegan a un pico en sus niveles tras 2-5 días (Martínez y col., 2001).

Mientras que la aplicabilidad primaria de estas proteínas en la clínica es para establecer pronósticos, los estudios en animales han demostrado la importancia en el diagnóstico, la detección y el monitoreo de enfermedades subclínicas, así como también como marcadores de salud del rebaño en grandes animales. Inclusive, se han propuesto como parte del modelo de estudio sérico que establece la presencia de preñez en pequeños animales, mediante un algoritmo para determinar el momento exacto del parto (Góngora, 2013; Saco Rodríguez, 2013; Cardiel Hernández y col., 2015).

Con la llegada de ensayos automatizados y estandarizados, estos biomarcadores se han vuelto disponibles en todos los campos de la medicina veterinaria tanto para la investigación básica como para la clínica (Góngora, 2013). El principal problema encontrado para el uso habitual de estas proteínas es que poseen una baja especificidad, ya que hay una gran cantidad de procesos patológicos que pueden producir variaciones de estos analitos (Mittleman y Otto, 2015).

- Clasificación de proteínas de fase aguda:

Se pueden clasificar según dos criterios: el tipo de respuesta cuantitativa ante un estímulo y la función biológica que desempeñan.

En base al **tipo de variación de sus niveles** ante un estímulo se diferencian (Figura 14):

1-Proteínas de fase aguda negativas: son aquellas cuyos niveles se ven disminuidos cuando se produce la respuesta de fase aguda.

2-Proteínas de fase aguda positivas: son aquellas cuyos niveles se ven aumentados cuando se produce la respuesta de fase aguda (Martínez y col., 2001).

Según su **función biológica** se diferencian:

1-Proteínas que intervienen en la defensa del hospedador: En este grupo se encuadran aquellas proteínas que intervienen en la adaptación o defensa del organismo hospedador frente al patógeno. Están incluidas: la Proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A (SAA), complemento y fibrinógeno.

2-Proteínas inhibitoras de las serinproteasas: Estas proteínas, limitan la actividad de las enzimas liberadas por las células fagocíticas protegiendo así la integridad de los tejidos del hospedador. Dentro de este grupo están la α 1-antitripsina y la α 1-antiquimotripsina.

3-Proteínas transportadoras con actividad antioxidante: Este grupo de proteínas tiene una importante función protegiendo los tejidos del hospedador de los metabolitos del oxígeno que son liberados por parte de las células fagocíticas durante la inflamación. En este grupo se encuentran: la ceruloplasmina, la haptoglobina y la hemopexina (Silverstein, 2015).

En la actualidad, no se encuentran en la bibliografía valores de referencia de cada una de las proteínas de fase aguda para cada especie animal. Esto puede deberse por un lado, a que en animales sanos, no siempre son detectables niveles de éstas proteínas (por ejemplo la haptoglobina en rumiantes), y por otra parte, a que existe una gran variabilidad en los métodos usados para la determinación de las distintas proteínas en los diferentes laboratorios (Martinez y col., 2001)

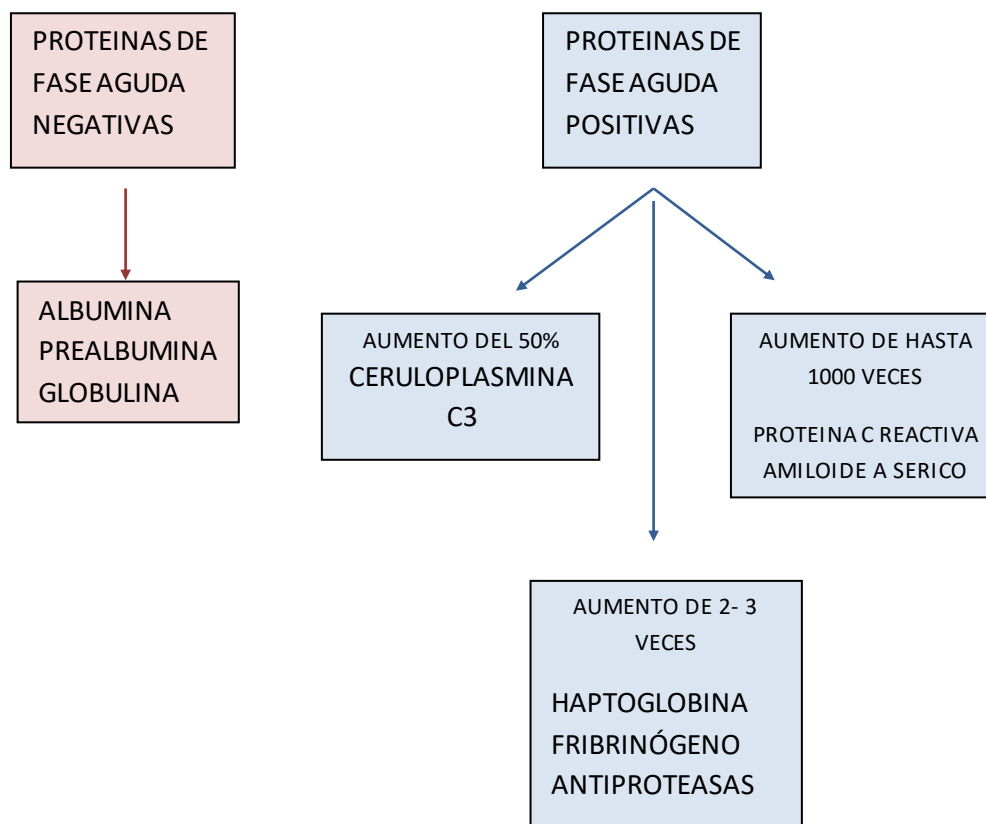


FIGURA 14: Clasificación de las Proteínas de fase aguda (Martínez y col., 2001).

Por otra parte, las PFA, varían de acuerdo con la edad y el sexo de los animales. En gatos viejos, la concentración de todas la PFA es más alta y en hembras la concentración de amiloide sérico A (SAA) es mayor que en machos. En perros y gatos sanos, la concentración plasmática de las PFA mayores (SAA, glicoproteína ácida α 1: AGP) son muy bajas (frecuentemente por debajo del límite de detección) y se incrementan rápidamente varios cientos de veces posteriormente a un estímulo inflamatorio. Las PFA menores, tales como el fibrinógeno y la haptoglobulina (Hp), se detectan también en individuos sanos y se observa solo una respuesta pequeña y

gradual a la inflamación, con valores pico de solo 2 a 4 veces los niveles normales. Tras la resolución de la enfermedad, las concentraciones sanguíneas de las PFA mayores disminuyen rápidamente, mientras que las de PFA menores pueden permanecer elevadas por semanas (Góngora, 2013; Saco Rodríguez, 2013).

Son varias las Proteínas de fase aguda que presentan utilidad en la clínica, entre ellas la albúmina, el Amiloide Sérico, haptoglobina, ceruloplasmina, glicoproteína ácida α_1 , fibrinógeno y proteína C reactiva.

La PCR, fue la primer proteína de fase aguda descrita (a principios de 1930) y la que ha recibido la mayor atención en la literatura veterinaria hasta la fecha (Cray y col., 2009). Es sintetizada en el hígado por los hepatocitos, aunque otras células incluyendo macrófagos alveolares pueden sintetizarla, en respuesta a la liberación de citocinas inflamatorias tales como TNF- α y IL-1 β (Laforcade, 2015). Se ha propuesto que la PCR se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la activación del complemento, influye en la función fagocítica celular y aumenta la citotoxicidad mediada por células, induce citocinas, inhibe la quimiotaxis y modula la función de los neutrófilos (Zachary y McGavin, 2012).

La Hp se encuentra involucrada en las respuestas inmunes del hospedador a la infección e inflamación, se une a la hemoglobina libre resultante de la hemólisis, tiene un efecto bactericida en heridas infectadas y además limita la disponibilidad del hierro para el crecimiento bacteriano, inhibe la quimiotaxis de granulocitos y la fagocitosis (Laforcade, 2015).

El SAA es una pequeña proteína sérica, que permite movilizar quimiotácticamente las células inflamatorias a los sitios de inflamación y regula el proceso inflamatorio inhibiendo la liberación de mieloperoxidasa y la proliferación de linfocitos. Además, está involucrada en el metabolismo de lípidos mediante el transporte de lipoproteínas séricas. Debido a esta característica, el SAA no se encuentra de forma libre en la circulación, sino siempre ligado a lipoproteínas (Góngora, 2013). El SAA producido en los procesos inflamatorios se extravasa a tejidos para remover lípidos oxidados y luego es proteolizado por las enzimas tisulares. Cuando la inflamación persiste, el SAA satura las enzimas proteolíticas tisulares y parcialmente proteolizado asume una conformación beta y se acumula en los tejidos como amiloide en la amiloidosis sistémica reactiva (Martínez y col, 2001).

La AGP posee propiedades como agente antiinflamatorio e inmunomodulador, controlando la producción de citocinas por los linfocitos, lo que regula la respuesta de linfocitos y neutrófilos. Además, se une a numerosos fármacos lipofílicos con pH básico y neutro y también con fármacos ácidos, como el fenobarbital (Cray y col., 2009; Góngora, 2013).

10.3.4. Proteína C

La respuesta inflamatoria sistémica incluye la activación de las vías inflamatorias, de la coagulación y el deterioro de la fibrinólisis. La proteína C activada PCA tiene

propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y profibrinolíticas (Feldman y col., 2000).

10.3.5. Lactato

Para generar energía, la glucosa es convertida en piruvato, el cual, a su vez, puede seguir cinco caminos diferentes: 1) lipogénesis, 2) oxidación vía ciclo de Krebs, 3) formación de alanina, 4) gluconeogénesis, o 5) convertirse en lactato (figura 15) (Silva Corsini, 2008).

En condiciones aeróbicas la energía celular se produce mediante tres vías, 1) glucólisis, 2) ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs) y 3) cadena transportadora de electrones o fosforilación oxidativa .

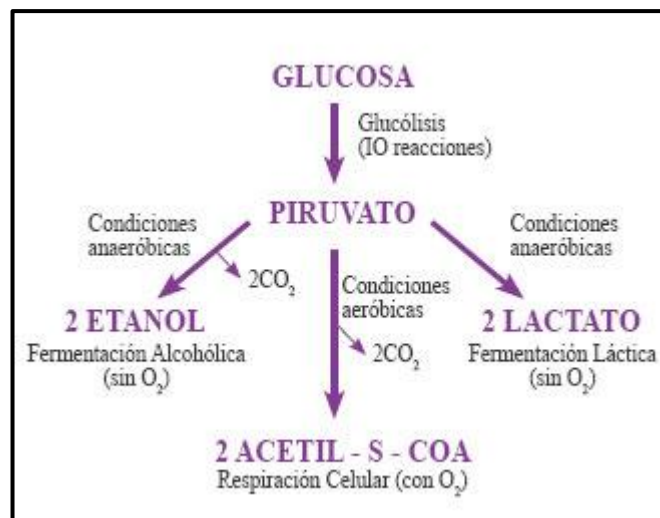


Figura 15: Rutas del piruvato (González Rengifo y col., 2007)

En condiciones anaeróbicas, a causa del bloqueo del ciclo de Krebs por la ausencia de oxígeno, el piruvato se convierte en lactato como sustrato energético. La principal función fisiológica de la producción de lactato es permitir la producción de energía celular (ATP), la glucólisis y continuar cuando las demandas de energía celular superan la capacidad de producción de energía mitocondrial aeróbica. Aunque la glucólisis produce menos ATP en una base molar que la fosforilación oxidativa, es mucho más rápida, lo que le permite satisfacer temporalmente requisitos de energía celular (Mooney y col., 2014). Luego de ser utilizado como sustrato energético, el lactato vuelve a la circulación y es reconvertido en piruvato y glucosa en el hígado (figura 16). Se entiende así que el lactato se acumula en la sangre en los estados de bajo flujo, cuando disminuye la "clearance" hepática y renal. Sin embargo, los niveles de lactato también pueden elevarse por otros mecanismos no hipóxicos, principalmente en la sepsis (Baigorri González y Lorente Blanza, 2005; Silva Corsini, 2008).

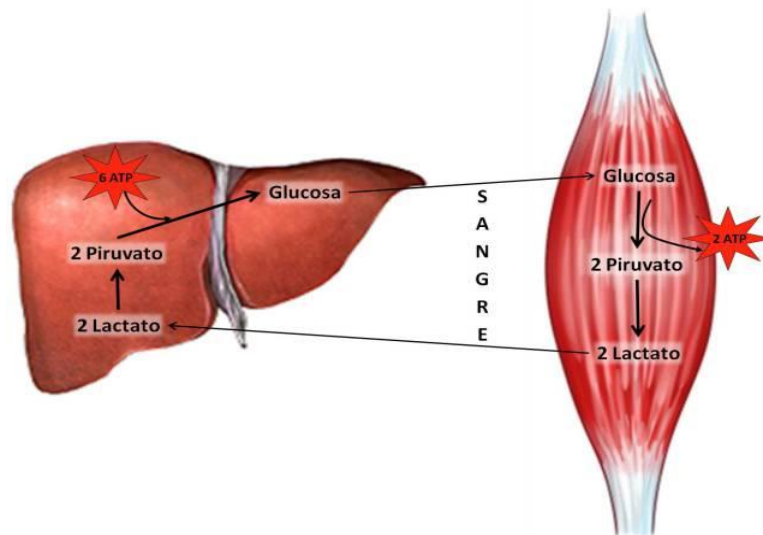


Figura 16: Ciclo de Cori (SciELO.cl)

En el paciente sano, la mayor parte del lactato se produce en el músculo esquelético, la piel, el cerebro y los eritrocitos; mientras que la depuración se efectúa en su mayor parte por el hígado y el riñón. En el paciente crítico la producción de lactato está alterada, se produce en mayor proporción en los eritrocitos y se agregan nuevos sitios de producción: pulmones, leucocitos, tejidos espláncnicos y sitios locales de infección e inflamación (Ángeles Velázquez y col., 2016).

Cuando la producción de lactato excede la capacidad hepática para metabolizarlo, se produce hiperlactatemia, y es por esto que el lactato es potencialmente un buen indicador de la perfusión tisular. La hiperlactatemia tipo A, es la más común en la práctica de emergencia y cuidados críticos, y resulta del metabolismo anaerobio por hipoxia tisular en cualquier parte del organismo (Ángeles Velázquez y col., 2016). Una deficiencia relativa es por lo general debido a un aumento de la actividad muscular, por ejemplo, el ejercicio, escalofríos, temblores y convulsiones (Kjelland y Djogovic, 2010). La hiperlactatemia relacionada con el ejercicio se ha informado en un rango de 4,5 mmol / L en perros después de las prueba de agilidad, y mayores de 30 mmol / L en los galgos de carreras. Esta hiperlactatemia se debe resolver cuando la actividad muscular se detiene con una vida media de 30 a 60 minutos. Si la resolución apropiada no se produce, un proceso de enfermedad concurrente es probable. Una deficiencia absoluta de oxígeno del tejido es por lo general debido a la hipoperfusión global (shock) que puede ser hipovolémico, obstructivo, por mala distribución, o cardiogénico, o una combinación de los mismos (Mooney y col., 2014). La hiperlactatemia tipo B, que incluye causas no anaerobias, a su vez se subdivide en tres grupos: causada por enfermedades subyacentes, como insuficiencia renal o hepática, llamada B1; causada por fármacos, o B2, y por errores innatos del metabolismo, o B3. Ejemplos de esto serían los siguientes: B1 en el síndrome urémico, B2 como efecto de la metformina y B3 en la enfermedad de Niemann-Pick (Kjelland y Djogovic, 2010).

Otros mecanismos de hiperlactatemia son la leucocitosis asociada o no con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ejercicio, metabolismo anaerobio de bacterias en infecciones severas, principalmente en abscesos, aumento de la glucólisis y gluconeogénesis secundario a SRIS o a sepsis, y la proclividad que tienen los pacientes hipertensos crónicos a la producción elevada de lactato en tejidos periféricos (Ángeles Velázquez y col., 2016).

Es posible concluir que una de las principales alteraciones fisiopatológicas que ocurre en un paciente con SRIS severo es la utilización deficiente del O₂, menor diferencia arterio-venosa de O₂ y aumento de la saturación venosa de O₂. Ésta inadecuada perfusión tisular durante el estado de shock, resulta en el desarrollo de un metabolismo anaeróbico con la consiguiente acumulación de lactato (Silva Corsini, 2008).

La concentración sérica de lactato sanguíneo ha probado ser un predictor de la mortalidad y un evaluador de la respuesta al tratamiento. La explicación radica en que en el estado de shock se da un aporte bajo de O₂ que interfiere con la respiración mitocondrial. Al bloquearse la respiración mitocondrial, la fuente primaria de energía celular, el piruvato, es llevado de la vía metabólica aeróbica a la anaeróbica con la conversión a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa. Si la vía aeróbica no se restablece se produce isquemia y por ende muerte celular (Silva Corsini, 2008).

11. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El objetivo de los investigadores, es detectar herramientas que permitan establecer el diagnóstico precoz, y la interrupción del curso de la enfermedad. Sin embargo, la elevada mortalidad señala que aún falta mucho camino por recorrer. El poco conocimiento de la fisiopatología, la ausencia de marcadores diagnósticos tempranos y la no estratificación oportuna, podrían explicar el frecuente retraso en el tratamiento terapéutico (Matera y col., 2013).

11.1. Evaluación clínica

Las manifestaciones clínicas de la sepsis y el SRIS a menudo son inespecíficas y varían dependiendo del proceso de la enfermedad subyacente. Los parámetros clínicos más afectados son: la temperatura corporal, el estado mental, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el color de membranas mucosas, el tiempo de llenado capilar, la frecuencia respiratoria, la presencia de edemas, y las grandes funciones (cuadros 2 y 3) (Haacket, 2011; Laforcade, 2015).

Manifestaciones clínicas de SRIS y sepsis	
HALLAZGOS FÍSICOS (Fase hiperdinámica)	Pulsos marcados*, mucosas hiperemicas*, fiebre, taquicardia*, taquipnea
HALLAZGOS FÍSICOS (enfermedad avanzada)	Hipotensión, hipotermia, membranas mucosas pálidas, pulsos débiles
HALLAZGOS ANAMNESIS	Diarrea, letargia, disminución de apetito, depresión mental, vómitos.

Cuadro 2: Manifestaciones clínicas de SRIS y sepsis; *: los gatos frecuentemente no presentan estos síntomas (Silverstein, 2015).

Criterios para el diagnóstico de SRIS en caninos y felinos		
CRITERIO	PERROS	GATOS
Temperatura (C)	<38.1° o >39.2°	<37.7° o >39.7°
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	>120	<140 o >225
Frecuencia respiratoria (respiración/minuto)	>20	>40
Recuento de células blancas (x10³)	<6 o >16	<5 o >19.5
Células en banda (%)	>3	>5

Cuadro 3: Criterios diagnósticos de SRIS y sepsis en perros y gatos (Cuadro original: Stoppelkamp y col., 2015)

La perfusión de los tejidos se puede evaluar a través del exámen de las membranas mucosas. El color y el TLLC dan información sobre la actividad cardiaca y el estado de la resistencia vascular. Estudios más objetivos de la perfusión incluyen creatinina sérica y lactato en sangre (Haackett, 2011). La fase temprana de este síndrome es hiperdinámica caracterizada por taquicardia, taquipnea, fiebre, membranas mucosas congestivas y pulso muy marcado. Luego pasa a un estado hipodinámico, más letal, caracterizado por hipotermia, palidez, pulso débil o ausente y depresión severa (Min y col., 2014). Los gatos, con frecuencia no desarrollan una respuesta hiperdinámica (no hay ni membranas mucosas rojas ni aumento del pulso) y son más propensos a tener bradicardia relativa, hipotensión, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e hipotermia (Laforcade, 2015; Silverstein, 2015).

La hipoperfusión y disfunción de órganos puede manifestarse clínicamente a través de alteración del estado mental, oliguria, hipotensión, hipoxemia o acidosis láctica. Cuando el paciente séptico manifiesta evidencia de un "estado de shock" con alteraciones hemodinámicas y / o acidosis la condición se denomina shock séptico (Balk, 2014)

La sensibilidad diagnóstica, aumenta con el uso de criterios de inclusión más estrictos; por lo tanto, la presencia de más criterios de SRIS en un paciente dado, aumenta la probabilidad de un verdadero proceso inflamatorio sistémico. El médico debe utilizar los criterios de SRIS en el contexto del cuadro clínico y el proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente para mejorar la especificidad del diagnóstico (Silverstein, 2015).

11.2. Evaluación laboratorial

Los pacientes con este síndrome, o con sospechas del mismo, deberán ser sometidos a varios exámenes colaterales, entre los cuales se encuentran: el hemograma completo, el perfil de bioquímica sérica, las pruebas de coagulación sanguínea, y el análisis de orina (cuadro 4) (Stoppelkamp y col., 2015)

11.2.1. Hemograma completo y alteraciones hemostáticas

Se evidencia anemia, leucocitosis, trombocitopenia y activación del sistema hemostático. La trombocitopenia, es provocada por vasculitis, secuestro de plaquetas en el sistema linforeticular, y CID (Mouly y del Amo, 2004). La leucocitosis, con aumento del porcentaje de células en banda (desviación a la izquierda), indica la liberación activa y prematura de células de la médula ósea y sugiere la presencia de inflamación progresiva. Además, la citología evidencia neutrófilos tóxicos (figura 17) (Mittleman y Otto, 2015).

La pérdida de sangre, la hemólisis y/o disminución de la producción de glóbulos rojos, contribuyen a la anemia. La misma, es más común en los gatos sépticos debido a un aclaramiento prematuro por el sistema reticuloendotelial causando una hemólisis de bajo grado y una mayor susceptibilidad al daño oxidativo que conduce a anemia con cuerpos de Heinz. Los perros, pueden mostrar hemoconcentración

secundaria a la depleción de volumen, la contracción esplénica, o ambos (Otto y col., 2011; González, 2012; Quesada Díaz, 2012).

Patología clínica y secuelas asociadas a sepsis y SRIS	
Anormalidades hematológicas	
Sepsis y SRIS	Anemia ^a Hematocrito elevado ^b Aumento de células en banda Leucocitosis y leucopenia Monocitosis Trombocitopenia ^c Neutrófilos tóxicos
Perfil de bioquímica sérica	
Proceso de la enfermedad subyacente, disfunción orgánica progresiva	Glucosa sanguínea variable ^d Hiperbilirrubinemia Hiperglicemia ^e Hiperlactatemia Hipoalbuminemia Hipocalcemia ionizada Acidosis metabólica
Test de coagulación	
Coagulación intravascular diseminada	Elevado dímero D Elevados productos de degradación de fibrina o fibrinógeno Prolongado tiempo de tromboplastina parcial activada Tiempo protrombina prolongada Reducción antitrombina Reducción de proteína C

Cuadro 4: alteraciones clinicopatológicas que observadas en SRIS-sepsis; a: Los gatos son frecuentemente anémicos: Los perros a menudo tienen elevado hematocrito, c: Es debido a un consumo aumentado, en animales hipercoagulables o pérdida excesiva, en animales que sufren fuga vascular debido estados hipocoagulables, d: En perros, e: Visto con frecuencia en gatos (Silverstein, 2015).

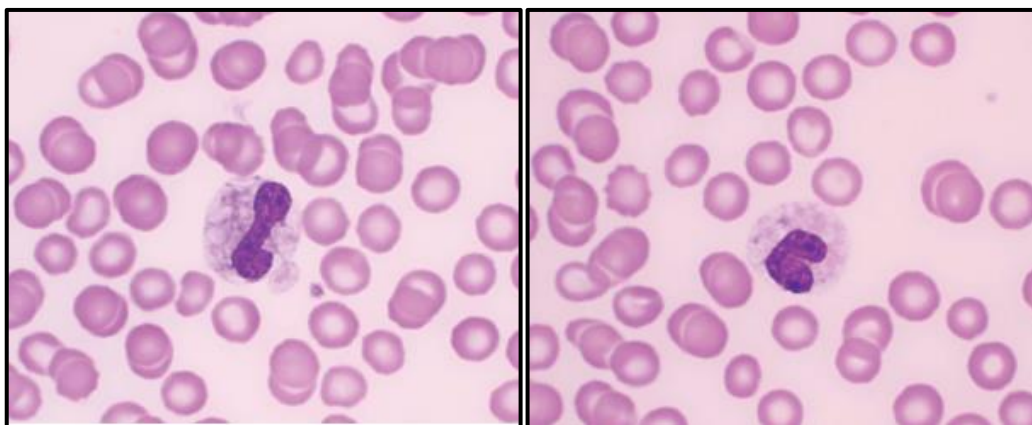


Figura 17: Alteraciones en el frotis sanguíneo. Fig.izq.: frotis sanguíneo canino, la banda central de los neutrófilos es tóxica, con citoplasma espumoso basófilo, indican una liberación prematura de la médula ósea debido al aumento de la demanda. Fig. der.: neutrófilo en Banda que contiene cuerpos Dohle, lo que indica la presencia de toxinas sistémicas (a menudo bacterianas) que interfieren en el desarrollo de los neutrófilos de la médula ósea o la producción de neutrófilos acelerada (Silverstein, 2015).

La disfunción hemostática es una manifestación temprana que se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad inicial que a menudo es pasado por alto, porque es generalmente subclínico y difícil de diagnosticar o medir. (Mouly y del Amo, 2004). La valoración de las vías de coagulación, se realiza con dos pruebas convencionales: el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). El TP valora la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, II, V y fibrinógeno). El TTP valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno) (Kaneko, 1997; Feldman y col., 2000). En estos pacientes, ambas pruebas están alteradas, evidenciándose un mayor tiempo de TP y de TTP. Además, los niveles de proteína C y actividad de antitrombina se presentan significativamente más bajos, el valor de dímero D elevado, y productos de degradación de fibrina (fibrinógeno) aumentados. De las pruebas de rutina, el incremento del dímero D y/o los productos de degradación pueden resultar los más importantes en la detección de las fases tempranas de microtrombosis en el perro, sin embargo, los gatos pueden no demostrar éste incremento (Lopez Quintana, 2008; Laforcade, 2015). Comúnmente las pruebas de laboratorio disponibles pueden dilucidar estos cambios hematológicos (cuadro 5).

Cambios hematológicos y hemostáticos en la sepsis		
Parámetro hematológico	Test disponible	Posibles anomalías
Recuento células blancas	Recuento de gl. Blancos	Leucocitosis, leucopenia
	Frotis sanguíneo, citología,	Cambios tóxicos, neutrófilos inmaduros
Recuento células rojas	Evaluación de médula ósea	Hiperplasia mieloide
	Hematocrito	Hemoconcentración o anemia
	Recuento de reticulocitos	Anemia no regenerativa
Plaquetas	Frotis sanguíneo, citología	Cuerpos de Heinz(gatos), esquistocitos
	Evaluación médula ósea	Hiperplasia eritroide
	Recuento plaquetas, frotis, evaluación citología	Trombocitopenia
Parámetros hemostáticos	PT	Normal (temprana) o prolongada (retardada)
	PTT	Normal (temprana) o prolongada (retardada)
	Tiempo coagulación activada	Normal (temprana) o prolongada (retardada)
	FDP	Aumentada
	D-dímero	Aumentada (tardía)
	Antitrombina*	Actividad disminuida
	Tromboelastografía*	Aumentado
	Proteína C*	Disminuido

Cuadro 5: Parámetros hemostáticos y hematológicos alterados en la sepsis. FDP, Productos de degradación de fibrinógeno; PT, tiempo de protrombina ; PTT, tiempo de tromboplastina parcial. (Mittleman y Otto, 2015)

11.2.2. Bioquímica sérica

Las alteraciones que se encuentran con frecuencia en el panel de bioquímica incluyen hiperglucemia o hipoglucemia, hipoalbuminemia, alaninaaminotransferasa

(ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) elevadas y, en algunos casos, hiperbilirrubinemia (Laforcade, 2015).

Generalmente, en caninos la hiperglucemia precede a la hipoglucemia (Mittleman y Otto, 2015). Se cree que estos cambios en la glicemia serían secundarios al metabolismo de los carbohidratos alterado, con un aumento de la gluconeogénesis, causando la hiperglucemia en la fase temprana de la infección y la inflamación, y la hipoglucemia ocurre más tarde en el proceso de la enfermedad cuando la utilización de glucosa supera a la producción (Laforcade, 2015).

La hipoalbuminemia es probablemente debida a una o más de las siguientes causas: pérdida de albúmina del cuerpo a través del tracto gastrointestinal o heridas, derrame en un tercer espacio corporal, o la permeabilidad vascular hacia el espacio intersticial; disfunción hepática; y, síntesis preferencial de proteínas de fase aguda en el hígado (Silverstein, 2015).

En cuanto a la hiperbilirrubinemia, puede ser secundaria a colestasis en los perros. Se presume que la endotoxina induce un defecto en el transporte de la bilis como se evidencia en la colestasis intrahepática, con mínima (focal) o ninguna necrosis de hepatocitos. Los gatos, por el contrario, no muestran este hallazgo histopatológico característico y no desarrollan las mismas alteraciones bioquímicas en consonancia con colestasis. De acuerdo con la anemia comúnmente vista, la hemólisis puede explicar la hiperbilirrubinemia observada en los gatos sépticos (Mittleman y Otto, 2015).

Por otra parte, las concentraciones de enzimas hepáticas probablemente son alteradas por los cambios en la perfusión y la disminución de aporte de oxígeno a los tejidos (Laforcade, 2015).

Además, deberán realizarse pruebas diagnósticas adicionales, que incluyen mediciones de gases y lactato sérico, en sangre venosa o arterial. Muchos pacientes, presentan acidosis metabólica, que refleja la pobre perfusión tisular e hiperlactatemia (Silverstein, 2015)

11.2.3. Urianálisis

Las anomalías del análisis de orina pueden incluir: isostenuria debido a la pérdida de la capacidad de concentración, proteinuria y glucosuria, debido al daño glomerular y/o tubular, presencia de bacterias (en caso de infección urinaria), piuria, hematuria, y cilindros, secundarios a la lesión renal aguda (Silverstein, 2015).

11.3. Diagnóstico radiográfico y ecográfico

Se deberán realizar radiografías y/o ecografías torácicas y abdominales, en todos los pacientes con sospecha de sepsis o SRIS (Figura 18). El diagnóstico por imagen debe centrarse en la detección de los procesos subyacentes infecciosos o enfermedad inflamatoria estéril (por ejemplo, pancreatitis), así como cualquier daño

secundario orgánico coexistente (por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria aguda) (Silverstein, 2015).

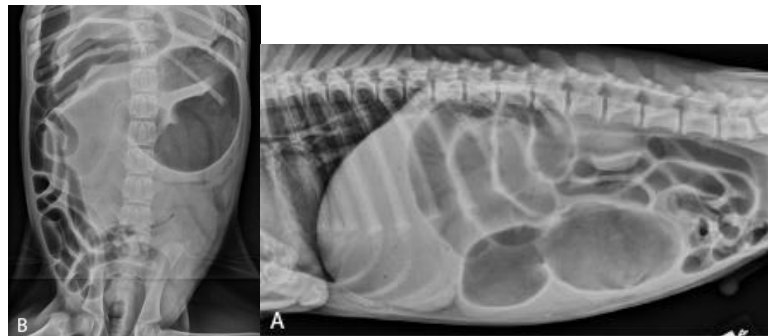


Figura 18: Diagnóstico por imagen. Radiografía Lateral (A) y ventrodorsal (B) de un canino con torsión parcial de mesenterio e intususcepción ileo-cólica. El paciente presentaba vómitos y signos clínicos consistentes con shock séptico (Silverstein, 2015).

11.4. ¿SRIS séptico o estéril?

El enfermo crítico, presenta características, que podrían corresponder tanto a un proceso séptico, a disfunción orgánica, como también a la respuesta inflamatoria sistémica. Como consecuencia, el diagnóstico de la sepsis y de la infección puede ser difícil; los cultivos bacteriológicos positivos pueden estar disponibles tarde o ausentes, y los marcadores tradicionales de la infección como la temperatura y el recuento de glóbulos blancos, pueden ser inespecíficos (Castelli y col., 2004).

Debido a que la sepsis es la principal causa de SRIS, se deben poner esfuerzos en encontrar las causas de la infección. Se requiere recolectar material diagnóstico inmediatamente (sangre, lavado broncoalveolar, fluido cerebroespinal, fluido endotraqueal, fluido articular, aspiración de órganos, efusión peritoneal, efusión pleural, orina, materia fecal, etc.) y monitorear apropiadamente el paciente, así como también son indicados el hemograma completo, perfil bioquímico, test de coagulación, test inmunológicos, y análisis de orina (Haackett, 2011; Silverstein, 2015).

Se han realizado escasos ensayos clínicos prospectivos para evaluar la precisión diagnóstica de los criterios citados en perros y gatos. En uno de ellos, descrito por Hauptman y col. (1997), que incluyó un total de 550 perros que ingresaron UCI con diversas causas (30 de ellos sépticos) no se evidenciaron diferencias en la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, recuento de glóbulos blancos, porcentaje de células en banda, recuento de plaquetas ni en glucosa sérica, entre pacientes con sepsis evidente y pacientes con sepsis no evidente. Por lo tanto, estos parámetros, fueron útiles para identificar inflamación sistémica, pero carecían de sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico de sepsis (Hauptman y col., 1997).

Esta necesidad de diferenciar la sepsis del SRIS de origen no infeccioso, ha llevado a la búsqueda de marcadores biológicos que podrían identificar la presencia o

ausencia de infección bacteriana en pacientes con signos clínicos de SRIS (Laforcade, 2015).

11.5. Marcadores diagnósticos

En la última década, han surgido varios marcadores cuyos usos potenciales incluyen la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de inflamación sistémica, así como la determinación de la gravedad de la enfermedad y la respuesta a la terapia, además de proporcionar un índice pronóstico (Carvalho, y Trotta, 2003; Mittleman y Otto, 2015).

A continuación, se describirán las características diagnósticas de éstos marcadores:

11.5.1. Proteínas de fase aguda

La activación de eventos como inflamación, infección, trauma, neoplasia, y estrés altera los niveles de proteínas de fase aguda en animales y se debe interpretar además de su aumento, la aparición rápida o lenta de las mismas (cuadro 6) (Cray y col., 2009). En varias evaluaciones retrospectivas de condiciones inflamatorias en perros, las proteínas de fase aguda mostraron cambios significativos en la ausencia de cambios en el recuento total o diferencial de glóbulos blancos (Cray y col., 2009).

Evento desencadenante	Especie	Cambios en PFA
Infección	Gato	SAA aumentado en PIF AGP y Hp aumentadas con PIF o VIF
	Perro	PCR y SAA relacionados con severidad de piometra, PCR y ceruloplasmina aumentados en babesiosis, PCR aumentada en infección con Escherichia Canis y Leishmania spp.
Inflamación	Gato	SAA aumentado en pancreatitis SAA, AGP y Hp aumentadas después de cirugías o inyección de LPS o trementina.
	Perro	PCR y AGP aumentadas con inyección de trementina Hp y fibrinógeno significativamente aumentadas en hiperadrenocorticismismo PCR relacionada a severidad y pronóstico de pancreatitis y a la enfermedad inflamatoria intestinal. PCR, fibrinógeno, Hp y SAA aumentados con injurias en mucosa gástrica PCR aumentada luego de cirugías, enfermedad valvular crónica, poliartritis idiopática y paniculitis

Cuadro 6: Alteraciones de las proteínas de fase aguda en perros y gatos (Cray y col., 2009)

11.5.1.1. Proteína C reactiva (PCR)

Hasta la actualidad, se ha utilizado la determinación de la PCR, reconocida como principal proteína de fase aguda inflamatoria para correlacionar el tipo de infección y su gravedad. Sin embargo, este parámetro presenta algunos inconvenientes por la

falta de especificidad al elevarse en ciertas infecciones víricas y por ser su ascenso más tardío que las manifestaciones clínicas (Name Bayona y col., 2002).

En muchas especies, los niveles en el suero se elevan rápidamente después de un daño tisular agudo y disminuyen igual de rápido cuando el estímulo es retirado. El pico de la PCR es de 36 a 50 horas después de la secreción y tiene una vida media de 19 horas (Prieto, 2008; Góngora, 2013).

En el perro, se incrementa rápidamente en suero sanguíneo de <1 mg/L hasta >100 mg/L, en respuesta a infecciones como babesiosis, leishmaniosis, leptospirosis, infección de parvovirus y septicemia por *E. coli*. también se han demostrado incrementos de este metabolito en enteritis, artritis, linfoma, cirugías, anemia hemolítica autoinmune y en la enfermedad valvular crónica; además, se ha reportado especialmente en hembras durante la segunda mitad de la gestación en correlación con la implantación embrionaria, muy probablemente como respuesta a la lesión endometrial durante la implantación (Martínez y col., 2001; Cardiel Hernández y col., 2015). En perros hospitalizados con pancreatitis aguda, todos mostraron elevadas concentraciones de PCR en suero, y luego se comprobó que los valores comenzaron a disminuir tras 5 días de tratamiento (Lindvig y col., 2014).

En felinos, está normalmente presente como constituyente traza del suero en niveles por debajo de 0,3 mg/dL. Existen en la actualidad pruebas comerciales para la determinación en laboratorio de PCR en muestras de felinos, las cuales se basan en el principio de la prueba ELISA sándwich de doble anticuerpo. A pesar de ello, en algunos estudios, se ha demostrado que la PCR no está involucrada en la respuesta de fase aguda en esta especie, lo que se determinó mediante la inoculación de lipopolisacáridos a pacientes felinos y la posterior medición de la respuesta de los reactantes de fase aguda, donde la proteína no presentó, o tuvo poco incremento en condiciones de inflamación (Góngora, 2013; Mittleman y Otto, 2015).

Otros estudios han evaluado el efecto de la PCR como predictor de bacteriemia y han encontrado que presenta limitada validez como prueba de diagnóstico, debido al bajo valor predictivo positivo y una especificidad pobre (Lindvig y col., 2014). Por lo tanto, en la práctica clínica su mayor utilidad está relacionada con mediciones seriadas en orden de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005; Saco Rodríguez, 2013).

11.5.1.2. Amiloide sérico A

Los niveles séricos basales de SAA en gatos sanos varían de 0,1 a 1,66 mg/L y se elevan hasta 33 y 67 mg/L con la aparición de varias enfermedades y desórdenes. Se han demostrado valores tan altos como 150,6 mg/L en pacientes con trauma cefálico y pélvico severo. Es difícil determinar niveles de referencia para la SAA en felinos y, por ello, es necesario establecer concentraciones diarias de manera individual para diagnosticar un estatus patológico después de tratamientos quirúrgicos en gatos (Góngora, 2013).

En un estudio mencionado por Góngora (2013), se estableció que, el 35 % de gatos infectados naturalmente con virus de inmunodeficiencia felina (VIF) presentó amiloidosis en sus tejidos y por tanto niveles de SAA elevados de manera continuada, mientras que en gatos seronegativos a VIF la proporción fue de solo 3 %. Además de esto, monitorear el SAA puede ser útil en gatos de razas Siamés, Somalí, Abisinio y Oriental, los cuales tienen secuencias de SAA amiloidogénico, ya que no puede ser completamente proteolizado. Tanto la amiloidosis sistémica como la hereditaria pueden ser monitoreadas mediante la medición del SAA.

Se ha establecido que el SAA es la única proteína de fase aguda con incremento significativo en infecciones subclínicas con *Candidatus Mycoplasma haemominutum* y *Mycoplasma Haemophilus* en gatos infectados con virus de inmunodeficiencia felina (FIV), así como también en pacientes con Clamidiasis. La concentración de SAA se incrementa 10 veces en gatos con peritonitis infecciosa felina (PIF), comparado con gatos sanos expuestos al coronavirus felino (FCoV). A su vez, puede ser un marcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la exacerbación patológica en la pancreatitis felina. Por otro lado, fue evidenciado un incremento en los niveles de SAA durante la insuficiencia renal y los desórdenes hepáticos (Góngora, 2013; Cardiel Hernández y col., 2015).

El interés del SAA en la medicina de caninos, está tomando importancia debido a que sus niveles prácticamente no presentan alteraciones en perros sanos, en comparación con la PCR, lo que indica que el SAA podría ser un marcador específico de inflamación sistémica, y además se ha demostrado su validez diagnóstica como indicador de sepsis (Jitpean y col., 2014).

Es considerado como un biomarcador de infección durante la respuesta a la infección experimental con parvovirus canino (Martínez y col., 2001) y con infecciones naturales de leishmaniosis, también demuestra validez como marcador para casos de pancreatitis, inflamación sistémica y septicemia, neoplasias mamarias, linfomas, anemia hemolítica autoinmune, poliartritis, enfermedades cardíacas y en piómetra (al igual que la PCR) (Cardiel Hernández y col., 2015).

11.5.1.3. Albúmina

En casi todas las especies animales, la albúmina disminuye su concentración en sangre, debido a pérdida selectiva ocasionada por cambios gastrointestinales o una disminución de la síntesis hepática. El pool de aminoácidos no utilizados para sintetizar albumina se utiliza para sintetizar otras proteínas de fase aguda y productos de la inflamación (Zachary y Mc Gavin, 2012).

11.5.1.4. Haptoglobina (Hp)

Los niveles de Hp reportados en felinos sanos varían desde 0,04 hasta 3,84 g/L, aunque en otro estudio oscilaba $1,3 \pm 0,64$ g/L. Los mismos se elevan rápidamente después de un daño tisular agudo dentro de las 24 a 48 h y caen también rápidamente una vez el estímulo inflamatorio es removido (Góngora, 2013).

Se considera una de las principales PFA en casi todas las especies, pero especialmente en bovinos; ya que, en condiciones fisiológicas, los niveles de haptoglobina en esta especie no son detectables, viéndose incrementados de forma considerable en presencia de un proceso inflamatorio (Martínez y col., 2001). Se ha demostrado que la Hp se incrementa en situaciones de peritonitis infecciosa felina, inmunodeficiencia felina (VIF), o tras cirugías (Góngora, 2013). En perros, los niveles de Hp muestran una correlación lineal positiva y un incremento en condiciones inflamatorias y, tras un aumento de corticoides en el organismo, ya sea por tratamientos o por hiperadrenocortisismo (Weiss y Rachid, 1998; Cardiel Hernández y col., 2015)

Por otra parte, el análisis de ésta proteína, puede ser útil y debe considerarse cuando existen sospechas de la presencia de una anemia hemolítica, ya sea infecciosa, autoinmune o tóxica. Ya que la presencia de un bajo nivel de haptoglobina es, frecuentemente, indicativo de hemólisis intravascular reciente, aunque la ausencia total de haptoglobina puede estar asociada con una lesión hepática grave (Robbins y Cotran, 2010; Saco Rodríguez, 2013).

11.5.1.5. Ceruloplasmina

Los incrementos de su concentración en perros son mayores y más rápidos que en humanos, llegando a valores que doblan los normales, tras una cirugía y en presencia de diversos procesos inflamatorios como piómetras o traumatismos (Silverstein, 2015).

11.5.1.6. Glicoproteína ácida α 1 (AGP, AAP)

Los niveles basales de AGP en gatos sanos varían desde 0,1 hasta 0,48 g/L. En esta especie, se le ha catalogado como el más importante biomarcador de enfermedad. Comparando las variaciones en concentración de AGP tras la infección con *Bordetella bronchiseptica*, se estableció que la concentración pico en suero se alcanza después de la de SAA, pero dura más tiempo. Igual que con la SAA, los niveles séricos de AGP no aumentan, por lo general, con la presencia de tumores malignos en los gatos. No obstante, se halló que gatos con linfoma presentan concentraciones de AGP elevadas, las cuales no cambian con el tratamiento, pudiéndose usar como un biomarcador útil en linfoma felino. La AGP desempeña un papel importante en el diagnóstico de la PIF y también puede ser usada en estudios de la patogénesis de esta enfermedad. Esto, ha permitido un mejoramiento en la especificidad y la sensibilidad en el diagnóstico de esta enfermedad (Góngora, 2013). Se ha demostrado que sufre modificaciones en el curso de dos enfermedades felinas prevalentes, la del VIF y el virus de la leucemia felina (Cardiel Hernández y col., 2015).

Por otro lado, en la especie canina, se han podido constatar aumentos de esta proteína en casos de erlichiosis, procesos tumorales o tras cirugías (Cray y col., 2009).

11.5.1.7. Fibrinógeno

Fue durante años la única proteína de fase aguda bien conocida y fácilmente analizable. Normalmente, circula en plasma con niveles uniformes, pero durante la fase aguda de la inflamación es liberada en mayor cantidad por los hepatocitos de manera que sus niveles se ven considerablemente aumentados (Quesada Díaz, 2012; Cray y col., 2009). Al igual que la PCR, se eleva su concentración en forma inmediata a la injuria. No obstante, en casos de CID, su concentración puede disminuir (Kaneko, 1997).

11.5.2. Procalcitonina (PCT)

En individuos sanos los niveles circulantes de PCT son muy bajos (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005). La procalcitonina, que es liberada a la circulación junto con las citocinas, presenta una vida media más prolongada, con valor diagnóstico precoz, y, además, se usa como factor pronóstico (Carvalho y Trotta, 2003). Además de su utilidad en perros, la PCT parece ser un marcador sensible y específico de SRIS en los caballos (Bonelli y col., 2015) En la última década se han realizado experiencias en la clínica, demostrando que es un marcador sensible y muy específico de infección bacteriana sistémica. Cuando hay infección bacteriana, la procalcitonina se eleva tempranamente desde el primer día de la fiebre, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 100%. (Name Bayona y col., 2002).

En estados inflamatorios graves como el SRIS pueden encontrarse en fases tempranas valores moderadamente elevados de PCT en ausencia de infección bacteriana. El aumento de las tasas o la persistencia de su elevación en días posteriores significa una complicación bacteriana, por lo que se subraya el interés de medir diariamente la procalcitonina como seguimiento evolutivo del paciente (Name Bayona y col., 2002).

Se detectan aumentos moderados en la concentración sérica de procalcitonina en el postoperatorio inmediato de cirugías digestivas o cardíacas, sin que esto signifique complicación infecciosa, con un pico hacia las 15 h después de la operación, los valores retornan a la normalidad rápidamente en ausencia de infección. En la fase inicial del traumatismo grave la procalcitonina se comporta como la PCR, es decir, como un marcador de inflamación. En el primer día se ha observado un pico temprano de la procalcitonina de forma simultánea a los marcadores de lisis tisular y se correlaciona con la gravedad de la lesión. En la fase tardía (séptimo día), en los pacientes no infectados, las tasas se normalizan o permanecen ligeramente aumentadas. Se han encontrado concentraciones muy altas en pacientes infectados (Name Baypna y col., 2002; Lobo, 2007; Gutierrez Madroñal y col., 2016). En casos de otras enfermedades sin infección tales como pancreatitis, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc. también pueden encontrarse concentraciones elevadas, aunque generalmente en menor cuantía (Estrada Cevallos,2015)

La procalcitonina está aumentada en pacientes quemados, más en aquellos con lesiones pulmonares por inhalación en ausencia de procesos infecciosos.

Concentraciones elevadas de este marcador, se correlacionan con la mortalidad, pero no siempre con el área de superficie corporal quemada (Name Bayona y col., 2002).

El nivel de elevación de la PCT es dependiente de la gravedad del cuadro clínico, es decir, las concentraciones aumentan en proporción a la gravedad de la sepsis. En consecuencia, puede ayudar a identificar aquellos pacientes con alto riesgo de presentar shock séptico. Además, concentraciones altas, mantenidas o con tendencia a aumentar, pueden ser predictoras de mortalidad y, generalmente, señalan que la infección no se resuelve, no está bajo control y/o las medidas terapéuticas no son efectivas. En sentido contrario, el retorno a niveles basales indica que el proceso infeccioso se está resolviendo y que el tratamiento es efectivo (Estrada Cevallos, 2015).

Debido a que varios estudios han documentado niveles de PCT elevados en las infecciones bacterianas complicadas por la inflamación sistémica y poco o ningún cambio en el PCT en las infecciones localizadas o en las infecciones de etiología viral se presume que la misma sería de utilidad para diferenciar el origen del SRIS (séptico o estéril) (Name Bayona, 2002; Zúñiga y col., 2009). Pero debido a que existen muchas condiciones sin infección que inducen un aumento de PCT, (Casteli y col., 2004), algunos autores consideran que la PCT no es un marcador de sepsis idea. Aún así, ha sido propuesto como un marcador de gran utilidad en SIRS, infección y sepsis (Estrada Cevallos, 2015).

RELACIÓN PCR-PCT:

En el caso de la PCR, a diferencia de la PCT, no se ha documentado una correlación definida entre la infección y el cambio de las concentraciones plasmáticas, pero algunos autores han informado que la medición diaria de la PCR es útil en la detección de sepsis y que es más sensible que los marcadores utilizados en la actualidad, tales como temperatura corporal y recuento celular. PCT también ha sido un indicador de infección siendo muy útil como marcador de severidad de la sepsis (Casteli y col., 2004).

Conociendo estos datos, se ha tratado de definir de la mejor forma las características de PCR y de PCT (Casteli y col., 2004):

Tanto la PCR y la PCT fueron mayores en los pacientes en los que se diagnosticó la infección a niveles comparables de disfunción orgánica; la PCR, mostró incrementos con menor gravedad de la disfunción de órganos y sepsis, pero no aumentó aún más durante las etapas más graves de la enfermedad. Por el contrario, la PCT fue baja durante el SRIS y sepsis, pero alta en los pacientes con sepsis grave / shock séptico y categorías superiores de la puntuación SOFA. La PCT reaccionó más rápidamente que la PCR y esta característica cinética permite la anticipación de un diagnóstico de la sepsis 24-48 horas antes de que el nivel de PCR lo hiciera. En el

paciente con trauma, cuando se produjo complicación infecciosa, los valores de PCT aumentaron rápidamente y marcaron el evento séptico.

Varios estudios han demostrado que la PCR es un marcador menos sensible y menos específico que la PCT para detectar bacteriemias (Gutierrez Madroñal y col., 2016). Algunos estudios, por el contrario, no indican una diferencia significativa. Como consecuencia, la utilidad de la PCT y PCR para discriminar entre SRIS y sepsis se debate. Un aumento de la PCT en la sepsis grave y shock séptico es indiscutible, el papel en la discriminación entre SRIS, no SRIS y sepsis, es ambigua, aunque la mayoría de los estudios indica que es mayor su valor durante la sepsis (Castelli y col., 2004).

11.5.3. Citocinas: IL-6

Este marcador, aumenta temprano en el tiempo, persiste con la inflamación en curso y es específico para la gravedad de la respuesta inflamatoria, pero no para la infección bacteriana (Carvalho, y Trotta, 2003). La IL-6 sérica aumenta en modelos experimentales de endotoxemia o inflamación en perros; comienza a subir dentro de horas y se mantiene elevada durante la inflamación persistente (Mittleman y Otto, 2015).

11.5.4. Lactato

Debido a que la hiperlactatemia puede darse en ausencia de hipoxia tisular (por ejemplo, inactivación de la piruvato deshidrogenasa, aumento del ritmo de la glucólisis, disminución del aclaramiento hepático de lactato), sería apropiado evaluar la relación lactato/piruvato (L/P) como método diagnóstico adicional. La elevación de la ratio L/P indicaría metabolismo anaeróbico. El aumento de lactato, acompañado de un ratio L/P normal indicaría aumento de la formación de lactato debido a una excesiva formación de piruvato (glucólisis acelerada) o a una disfunción de la piruvato deshidrogenasa (PDH). La hiperlactatemia de los pacientes con sepsis no se asoció con aumento del ratio L/P, apoyando el concepto de que la hiperlactatemia en pacientes estables con sepsis posiblemente no se deba a hipoxia tisular sino a cambios en el metabolismo intermediario. Desafortunadamente, el piruvato es técnicamente difícil de medir (Baigorri González y Lorente Balanza, 2005).

En las siguientes figuras (figuras 19, 20 y 21) y cuadro (cuadro 7), es posible comparar los marcadores como diagnóstico en el SRIS/sepsis:

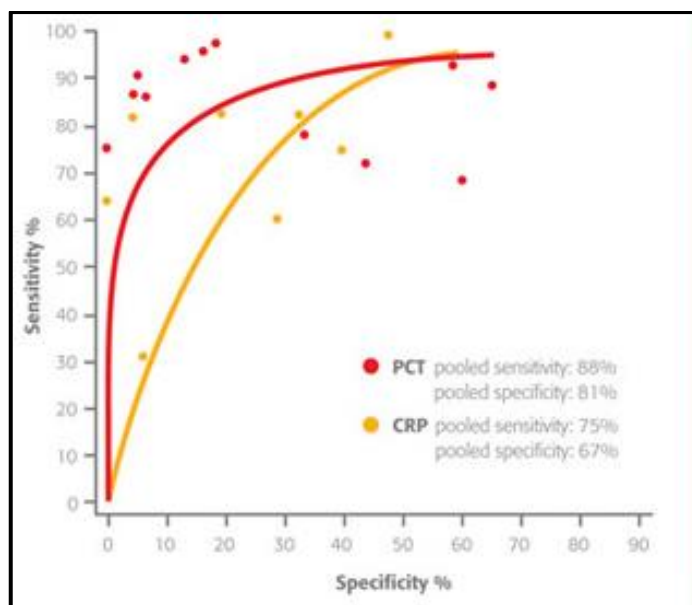


Figura 19: Comparación del rendimiento de la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) para el diagnóstico de la infección bacteriana / sepsis (<http://www.sepsisknowfromday1.com/diagnosing-sepsis-with-procalcitonin.html>)

Parámetro	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo	Valor predictivo positivo
PCT	89	94	90	94
IL-6	65	79	71	74
PCR	71	78	74	75
Lactato	40	77	58	61

Cuadro 7: Sensibilidad y especificidad de los marcadores diagnósticos (Müller y col., 2000)

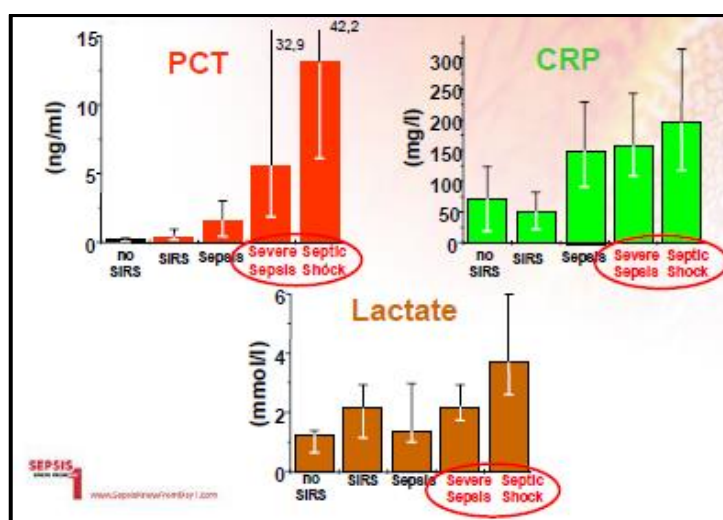


Figura 20: Medición de marcadores en los posibles síndromes clínicos (Schuetz, 2016)

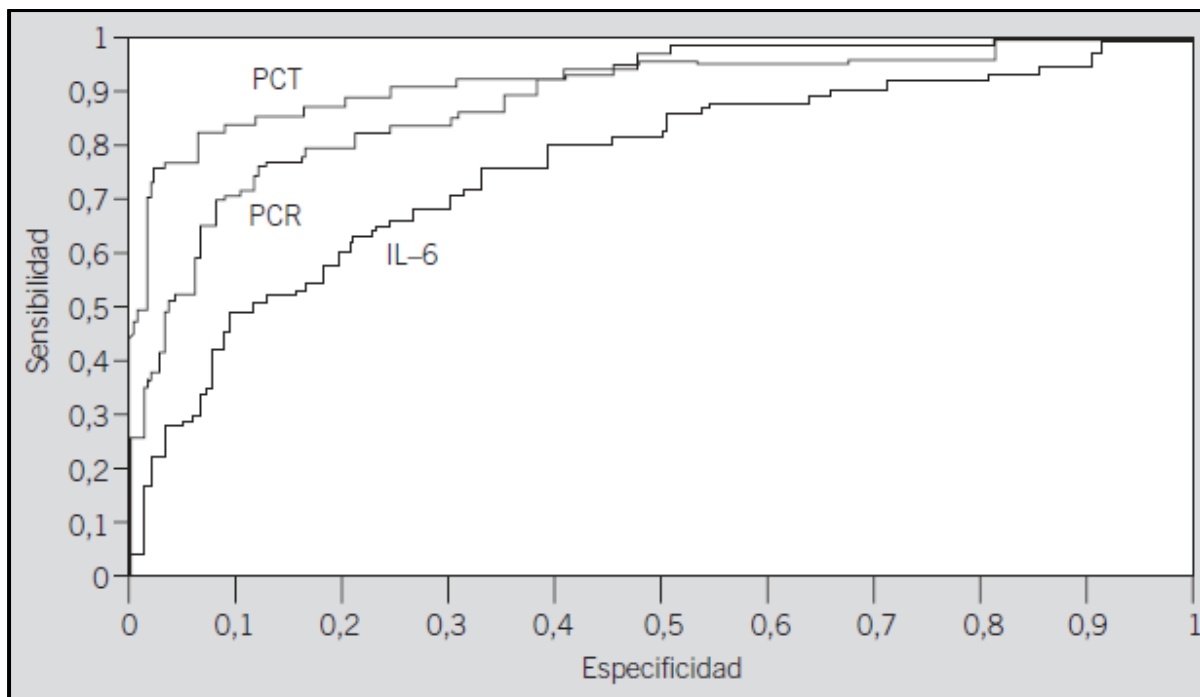


Figura 21: Comparación del rendimiento de la IL-6 con el resto de los marcadores para el diagnóstico de la infección bacteriana / sepsis (Name Bayona y col, 2002)

11.5.5. Antitrombina III

Gran parte de los perros con hemólisis inmunomediada, presentan un estado de hipercoagulabilidad sanguínea en el momento del diagnóstico de la enfermedad, además el tratamiento con corticoides también puede contribuir a dicho estado. La causa más frecuente de las tasas bajas de antitrombina III en animales con hemólisis inmunomediada es el consumo excesivo asociado a CID. Del mismo modo, los animales presentaron trombocitopenias. En los gatos, se puede valorar además como proteína de fase aguda reactiva de utilidad diagnóstica en ciertos procesos patológicos (Laporta y col., 2005).

11.6. MODELO PIRO DIAGNÓSTICO

El enfoque PIRO (predisposición, injuria o infección, respuesta y disfunción orgánica) creado para pacientes oncológicos, puede aplicarse en el contexto del SRIS, como método adicional de diagnóstico (Mittleman y Otto, 2015):

Predisposición se refiere a los factores específicos del paciente que aumentan el riesgo de desarrollar o morir de septicemia, incluyendo factores genéticos, condiciones de comorbilidad, edad, especie, raza y sexo. Por ejemplo, un paciente inmunodeprimido, tiene más probabilidades de contraer una infección y es menos capaz de generar una respuesta inmune apropiada. Los factores socioeconómicos también pueden desempeñar un papel importante; a modo de ejemplo, en algunas zonas, la vacunación contra enfermedades virales en caninos se aplica con muy

poca frecuencia, lo que podría aumentar el riesgo de los perros que viven en ella a contraer enfermedades infectocontagiosas.

Injuria se refiere al sitio, el tipo y extensión de la infección. Todos estos factores pueden influir en el grado y curso de la enfermedad. Por ejemplo, la peritonitis generalizada es más grave y extensa que una infección encapsulada en un sitio a causa de una sonda de alimentación. En comparación con una infección adquirida en la comunidad, una infección nosocomial puede albergar bacterias que son más resistentes a los agentes antimicrobianos. Una infección por grampositivos o micótica provocará una respuesta del huésped diferente a aquella provocada por una infección por agentes gramnegativos, etc.

La **respuesta** hace referencia a la reacción del huésped a la infección que puede, en parte, determinar si hay una respuesta inflamatoria adecuada, inadecuada o excesivamente exuberante. Además, hay diferencias regionales y temporales en la respuesta inmune a la infección. La respuesta del huésped se caracteriza por la presencia de biomarcadores de inflamación (por ejemplo, IL-6, PCR), las medidas de la capacidad de respuesta del huésped (por ejemplo, CD11 y CD18, función de los linfocitos), o la detección de objetivos específicos de la terapia (por ejemplo, proteína C, antitrombina, respuesta del cortisol). Actualmente en la medicina veterinaria, son relativamente pocos los biomarcadores disponibles para evaluar la respuesta establecida.

La disfunción de órganos se refiere a trastornos fisiológicos secundarios a la infección o por la respuesta del huésped o ambos. La disfunción de órganos puede ser reversible. Ejemplos clásicos de disfunción orgánica asociada a la sepsis incluyen CID, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia renal aguda.

12. FACTORES PRONÓSTICOS

La determinación del pronóstico en pacientes críticos es fundamental para la adecuada implementación de recursos terapéuticos de manera oportuna. Para ello se han diseñado diversos sistemas de clasificación de severidad en las Unidades de Terapia Intensiva como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-score), el ODIN (Organ Dysfunction and/or Infection), el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score), y otros. De todos ellos, el score de APACHE II es el más usado en la práctica diaria en medicina humana (Prieto y col., 2008). Existen índices de supervivencia basados en variables clínicas (analíticas, paramétricas, físicas y diagnósticas) utilizados en Medicina Veterinaria, dentro de ellos el SPI, sobre todo en el ámbito de la investigación (Soriano Jimenez, 2012; Torrente Artero, 2014).

Tres factores importantes parecen determinar el efecto de sepsis o SRIS en el huésped. El primero, es la **severidad de la respuesta inflamatoria inicial**, la cual es proporcional a la injuria inicial, específicamente, la presencia de shock o disfunción multiorgánica dentro de las primeras 24 horas conllevan a un peor pronóstico. El segundo determinante es la **persistencia de SRIS** más allá del segundo día después de un trauma severo o injuria térmica, el cual está asociado con una tasa de complicación creciente. El tercer factor es la **capacidad de adaptación del huésped**; las edades extremas y la presencia de enfermedades coexistentes disminuirán la capacidad de adaptación del huésped y predecirán un peor pronóstico para cualquier injuria independientemente de su severidad. También es probable que algunos individuos estén genéticamente predispuestos a desarrollar una respuesta inflamatoria más severa ante cualquier injuria (Briceño, 2005).

Se señala que el aumento de parámetros anormales refleja la severidad del estado de SRIS (Silva Corsini, 2008). Kilpatrick y col. (2016), realizaron un estudio donde clasificaron a los pacientes caninos con hepatitis primaria y signos de SRIS en dos grupos de acuerdo a la cantidad de parámetros afectados (SRIS low o SRIS hig). Al evaluarlos a largo plazo, el grupo con mayor cantidad de alteraciones (SRIS high) presentó una media de supervivencia considerablemente más baja (Kilpatrick y col., 2016).

Muchos trabajos apuntan a determinar las concentraciones de citocinas plasmáticas, y otras moléculas pro y antiinflamatorias, procurando correlacionar esas concentraciones con el pronóstico de los pacientes, sobre todo de mortalidad (Ribeiro y col., 2011). Hasta ahora es discutible cuál sería el marcador óptimo para estos síndromes. El parámetro ideal debe ser lo suficientemente sensible como para percibir la presencia de patógenos con una respuesta mínima del huésped y al mismo tiempo lo suficientemente específico para distinguir entre la respuesta inflamatoria sistémica infecciosa y no infecciosa. Por otra parte, debe ser fácil y rápidamente disponible y, finalmente, debe ser fiable desde el punto de vista pronóstico (Matera y col., 2013).

12.1. Citocinas como factor pronóstico

En estos síndromes, la medición de los niveles sostenidos de citocinas proinflamatorias, más que sus concentraciones pico, identifican aquellos pacientes que desarrollan disfunción orgánica y muerte (Silva Corsini, 2008).

El factor de necrosis tumoral (TNF- α), ha sido ampliamente estudiado, correlacionando sus aumentos con la mortalidad. En algunos estudios los niveles de este factor estuvieron incrementados en pacientes con pronóstico fatal (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005; Ribeiro y col., 2011).

De las citocinas clásicas, IL-6 es la que muestra la mejor correlación entre los niveles séricos y la severidad del cuadro, lo que ha estimulado estudios de este mediador como un marcador de gravedad (Lobo, 2007; Ribeiro y col., 2011). Se produce de 2 a 4 horas después del inicio de la respuesta inflamatoria, es más fácil de detectar y se mantiene en el tiempo, comparando con otras citocinas. Existe una estrecha y significativa correlación entre los niveles séricos de IL-6 y número de órganos en disfunción (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005; Estada Cevallos, 2015).

Por otro lado, se ha demostrado un papel importante de la IL-8 en el origen de disfunción multiorgánica de la sepsis/SRIS. Además, existe evidencia de que las concentraciones basales de IL-8 detectan en forma más adecuada pacientes con shock, y también discriminan sobrevivientes de no sobrevivientes (Ribeiro y col., 2011).

Los niveles plasmáticos de IL-10 se han demostrado significativamente mayores en pacientes con shock séptico que en pacientes septicémicos sin shock, así como también en pacientes que fallecieron. En pacientes con sepsis severa la sobreproducción de la citocina antiinflamatoria IL-10 se describe como el principal predictor de severidad y pronóstico fatal (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005). Altos niveles de IL-10, con puntuaciones SOFA más elevadas, son asociados a peor evolución después de la sepsis severa (Matera y col., 2013).

Al mismo tiempo, se ha confirmado la importancia de la disminución del IFN-g a finales de sepsis tanto en la configuración de animales como humanos. La disminución de los valores de IFN-g puede indicar el comienzo del síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) durante la última etapa de la sepsis (Matera y col., 2013).

12.2. Proteínas de fase aguda como factor pronóstico

Varios estudios han demostrado una asociación entre los niveles de proteínas de fase aguda y la gravedad de la enfermedad. Muchos autores describen que no debe utilizarse una única proteína de fase aguda para monitorear una enfermedad, por lo cual en medicina humana y veterinaria se utilizan índices, que incluyen proteínas de

fase aguda positivas y negativas, que aumentan rápidamente o lentamente, y con su correlación se lograra identificar la severidad del proceso inflamatorio (Cray y col., 2009).

En contraste con la mayoría de las proteínas de fase aguda, que sufren variaciones amplias en sus niveles plasmáticos (dependiendo de índices de síntesis, consumo y catabolismo), la vida media plasmática de la **PCR** se mantiene casi constante, por consiguiente, sus niveles plasmáticos están determinados exclusivamente por su índice de síntesis, reflejando sus valores la presencia y magnitud de la enfermedad. (Prieto y col., 2008).

Algunos trabajos relacionan el número de órganos con disfunción de los pacientes sépticos, con la severidad de la condición clínica y con la intensidad del estímulo inflamatorio, encontrando una relación moderada entre los niveles de PCR y el número de órganos en fallo (Laforcade, 2015).

La PCR es un excelente marcador de evolución en los pacientes ingresados en la sala de emergencia. Si en las primeras 24 horas la PCR disminuye más del 20%, se asocia de forma independiente con la supervivencia y es indicativo de probable resolución del cuadro (Lobo, 2007; Saco Rodríguez, 2013).

En un estudio realizado en pacientes humanos descrito por Prieto y col., con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad de la PCR como factor pronóstico de mortalidad, que incluyó 879 pacientes que ingresaron a la UCI, se determinó el nivel de PCR al ingreso y se calculó a su vez el score de APACHE II a las 24 horas. El descenso en los niveles de PCR se asoció con una mayor probabilidad de sobrevivir y predijo una evolución favorable. Se evidencia a su vez una relación directamente proporcional entre los valores de PCR, edad, días de internación en UTI y score de APACHE II. Tanto el riesgo relativo de muerte como la tasa de mortalidad aumentan a medida que se incrementan los valores de PCR al ingreso (Prieto y col., 2008). En otro estudio, se demuestra que las implicaciones pronósticas de la PCR en la patología cardiovascular (por ejemplo, síndrome coronario agudo) no solo están bien establecidas, sino que, además, son independientes de otros marcadores pronósticos clásicos. Sin embargo, la incorporación de la PCR a las escalas de riesgo convencionales no ha logrado mejorar de forma significativa la capacidad de predicción de eventos adversos en el seguimiento. Por este motivo, su uso de rutina en la práctica clínica todavía no se ha consolidado y su empleo continúa relegado a fines de investigación (Alfonso y Sanchís, 2013)

La **albúmina** es un biomarcador de la inflamación sistémica cuya determinación es rutinaria y habitual en el paciente crítico. Sus valores están disminuidos en la sepsis, y pueden considerarse marcadores de pronóstico negativos (Jitpean y col, 2014). Además su valor pronóstico está refrendado en los índices de supervivencia publicados hasta el momento (APPLE o SPI2). Si bien la medición de albúmina ha sido tradicionalmente considerada como un marcador útil y accesible para la

detección de enfermedad inflamatoria en perros, es también inespecífica y aparece más tarde en comparación con las PFA mayores (Torrente Artero, 2014).

El **fibrinógeno** es más utilizado para el diagnóstico de trastornos hemostáticos. No es un marcador medido rutinariamente debido a su baja especificidad, su lenta respuesta, y el moderado aumento en su concentración durante la inflamación. Es un buen indicador para diferenciar perros enfermos de sanos, aumentando su concentración en casos de inflamación. De todas formas, no es considerado un buen indicador de severidad (Torrente Artero, 2014)

12.3. Otros mediadores como marcadores pronósticos

12.3.1. Procalcitonina (PCT)

En algunos estudios, los niveles de PCT se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden tener valor pronóstico en la sepsis y shock séptico (Barton, 2007; Laforcade, 2015).

La evolución de la PCT muestra que una disminución lenta de sus valores, o la no disminución de ellos después de las 48 horas de admisión, está relacionado con un peor pronóstico. Una disminución de los niveles de PCT predice una evolución clínica favorable y puede indicar el inicio de una estrategia de retirada terapéutica para los facultativos (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005; Zúñiga y col., 2009). En relación a esto, Schetz (2016) describe un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, con la información de 13 departamentos de emergencia distribuidos en Estados Unidos, durante tres años. Abarcó una población con al menos dos signos de SRIS, sepsis o shock séptico, o disfunción, y se tomaron dos muestras diarias de sangre para monitorear la PCT. Se concluyó que aquellos pacientes en los que disminuyó al menos un 80% la concentración de PCT durante 4 días, presentaron menor riesgo de muerte, mientras que aquellos que no alcanzaron el 80% se correlacionaron con mayor mortalidad (figura 22 y 23).

12.3.2. Proteína C

Los niveles de PC, se encuentran por debajo del límite normal en más del 80% de los pacientes con inflamación sistémica y su persistencia está relacionada con peor pronóstico. Más del 85% de los pacientes con sepsis severa presentan déficit adquirido de PC (Sánchez Valdivia y Sánchez Padrón, 2005).

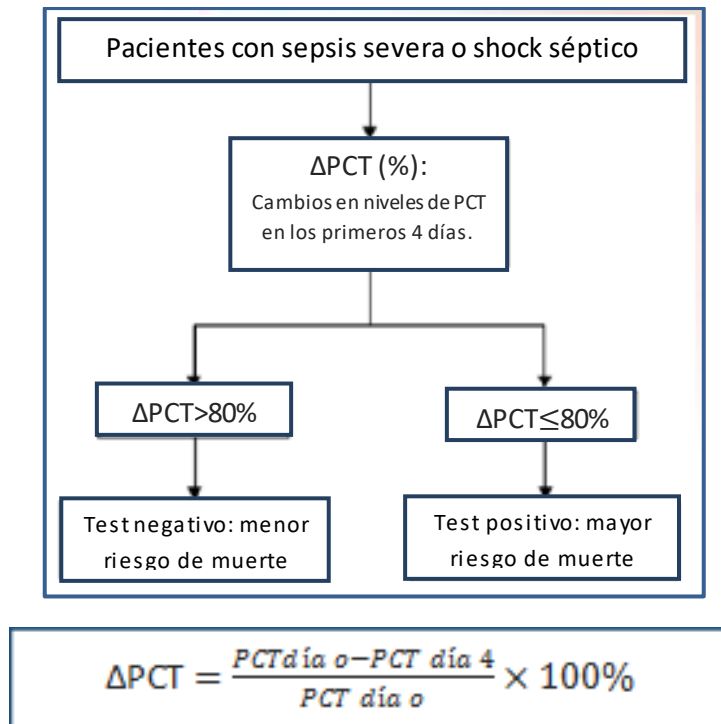


Figura 22: Utilización del delta PCT como predictor de mortalidad (Schuetz, 2016)

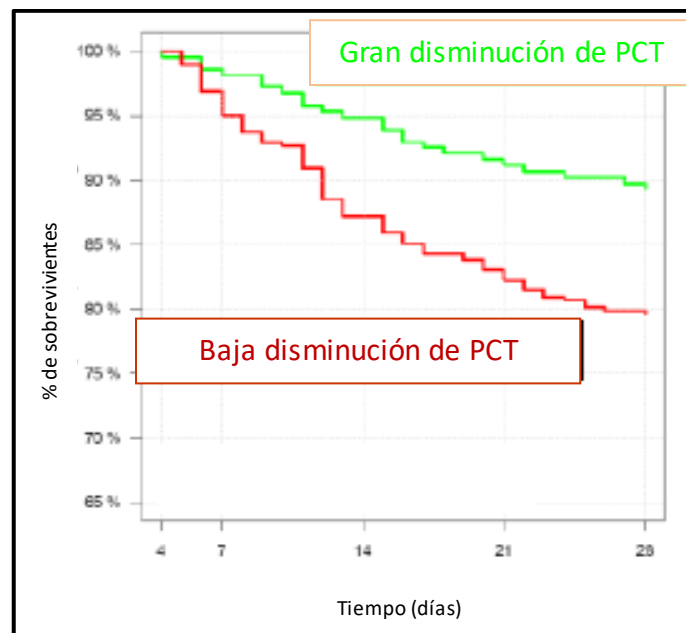


Figura 23: Concentración de PCT y supervivencia: color verde test negativo (PCT>80%) color rojo test positivo (PCT<80%) (Schuetz, 2016)

12.3.3. Tiempo de protrombina y factor V de coagulación

La determinación de los niveles de actividad plasmática del factor V de la coagulación no es predictora de muerte en enfermedades en las cuales el déficit del

factor se sucede por alteración de su síntesis hepática o por consumo intravascular. De todas formas, debido a la correlación entre la capacidad funcional hepática y los niveles de factor V plasmático, su concentración, determinada en forma seriada, es indicador de reserva funcional hepática y ha mostrado tener valor pronóstico en estudios de pacientes con enfermedades críticas, tales como SRIS y sepsis. Por su parte, la relación tiempo de protrombina, puede emplearse como prueba de tamizaje de déficit de factor V plasmático o como prueba de valor pronóstico en pacientes con enfermedades caracterizadas por activación inflamatoria de la coagulación y/o alteración de la síntesis hepática de factores de coagulación (Martínez Bentancur y López de Goenaga, 1997).

12.3.4. Lactato plasmático

La medición del lactato se ha convertido en un factor corriente en la Medicina Veterinaria, debido a la creciente toma de conciencia de su utilidad clínica, así como por su disponibilidad laboratorial (Mooney y col., 2014).

El valor de hiperlactatemia al ingreso se correlaciona de manera proporcional con la mortalidad en pacientes hospitalizados, independientemente de su estabilidad hemodinámica (figura 24) (Ángeles Velázquez et al., 2016).

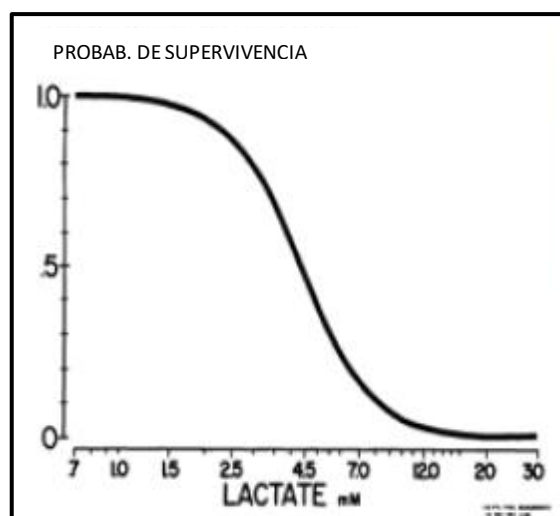


Figura 24: Lactato como factor pronóstico: Estudio clínico y experimental de lactato como indicador de severidad en la falla circulatoria aguda (shock) (Weil, 2008)

La depuración del lactato también es un índice dinámico de la hiperlactatemia y es una manera sencilla de analizar el comportamiento del mismo; los valores positivos indican disminución neta del lactato en sangre y, por el contrario, los valores negativos indican incremento neto en su concentración. Su interpretación es útil para la identificación temprana de estrategias terapéuticas inadecuadas o fallidas, o de

enfermedades graves en las que la producción de lactato sobrepasa por mucho a su tasa de depuración (Ángeles Velázquez y col., 2016).

Tanto la presencia de necrosis gástrica, como la concentración de lactato sérica, se han identificado como factores predictores de complicaciones en pacientes con dilatación-vólvulo gástrica (DVG). Esto indica la importancia del papel de la hipoperfusión isquémica en la progresión de esta enfermedad. Además de los perros con DVG, ha sido reportado cierto grado de utilidad pronóstica para perros en unidad de cuidados intensivos, en perros con SRIS, anemia hemolítica inmunomediada, infecciones de tejidos blandos graves, babesiosis, entre otros. El lactato ha demostrado también tener algún valor pronóstico limitado en gatos con cardiomiopatía hipertrófica y con peritonitis séptica. La evaluación fisiológica del paciente agudo, y evaluación de laboratorio (APPLE) para perros y gatos encontró el lactato como una de las variables más importantes asociadas a la mortalidad y se incluyó en los sistemas de puntuación completos y rápidos para ambas especies (Silva Corsini, 2008).

A pesar de una gran cantidad de evidencia que apoya su valor general, la dificultad radica en cómo los médicos aplican estos datos a los casos clínicos individuales. En general, la magnitud del aumento de lactato refleja la gravedad de la producción de lactato (por lo general la hipoxia tisular) no su reversibilidad (Silva Corsini, 2008). Por ejemplo, en un perro con hemorragia hiperaguda, sin complicaciones, que puede ser fácilmente detenida y tratada, como una laceración arterial aguda, la concentración máxima de lactato en plasma proporcionaría información sobre la gravedad de la hipovolemia. Si el animal fue tratado con éxito inmediatamente con fluidos intravenosos, la supervivencia sería muy probable y, por lo tanto, lactato no estaría asociado con el pronóstico. Un ejemplo aún más gráfico es el ejercicio normal. Los galgos pueden tener concentraciones de lactato en plasma de 10, 20 o incluso 30 mmol / L debido a que sus músculos de forma aguda requieren más energía que la que puede producirse a partir de los procesos oxidativos. El lactato, obviamente, no tiene ninguna importancia pronóstica porque su producción es totalmente fisiológica. Por el contrario, cuando la hiperlactatemia se asocia con una enfermedad grave y permanente, por ejemplo en un animal con peritonitis séptica (de casi 50% de mortalidad), entonces es más probable que la medición de lactato plasmático, tenga valor pronóstico (Mooney y col., 2014).

Por lo tanto, la falta de reducción de lactato en plasma después de la terapia de fluidos adecuada y sobre todo si se mantiene por encima del intervalo de referencia después de 24-48 horas de tratamiento a menudo se asocia con un mal pronóstico (Mooney y col., 2014).

13. TRATAMIENTO

Realizar a tiempo un tratamiento y un seguimiento intensivo de los animales que presentan SRIS, MODS o sepsis es de importancia crucial para maximizar la supervivencia. Los animales con signos de shock cardiovascular requieren un tratamiento de urgencia para minimizar el avance de la isquemia tisular y los daños celulares. Aunque no hay una “fórmula mágica”, y es probable que la predisposición genética individual del animal desempeñe un importante papel en la aparición de la respuesta inflamatoria de estos animales, es de vital importancia realizar un tratamiento empírico agresivo y aplicar un tratamiento de apoyo. Los principales objetivos de este tratamiento deben ser el apoyo circulatorio, la terapia antimicrobiana y las medidas de apoyo dirigidas a lograr los objetivos (Silverstein, 2016).

El principal objetivo del tratamiento de estos casos es optimizar la función cardiovascular con el fin de maximizar el aporte de oxígeno a los tejidos y minimizar la isquemia celular y los daños orgánicos. Una fluidoterapia agresiva es el pilar fundamental del tratamiento destinado a aumentar la precarga y, por tanto, el gasto cardíaco. No obstante, también es importante evitar una sobrecarga de líquido. Durante la restauración del volumen intravascular y el mantenimiento del animal, pueden utilizarse cristaloides isotónicos, cristaloides hipertónicos, coloides sintéticos o componentes de la sangre. La elección del tipo/s de líquido se basará en el cuadro clínico general (Silverstein, 2016).

Estos trastornos pueden conducir a hipotensión a pesar de haber restablecido el volumen intravascular (shock), y por lo tanto pueden precisar una terapia con vasopresores y/o inotrópicos. Dado que tanto el gasto cardíaco como la resistencia vascular sistémica afectan al aporte de oxígeno a los tejidos, el tratamiento de los animales hipotensos incluye maximizar la función cardíaca con fluidoterapia y fármacos inotrópicos y/o modificar el tono vascular con agentes vasopresores. Los vasopresores que más se utilizan son las catecolaminas (epinefrina, norepinefrina, dopamina) y el fármaco simpaticomimético fenilefrina. Asimismo, se ha utilizado vasopresina, corticosteroides y glucagón como agentes vasopresores complementarios (Silverstein, 2016).

Una terapia antimicrobiana temprana y adecuada es fundamental para el tratamiento de los animales con sepsis demostrada o sospechada, sobre todo en aquellos con signos clínicos de SRIS o MODS. Debe administrarse una terapia antimicrobiana de amplio espectro mientras se está a la espera del resultado del cultivo y del antibiograma, y a continuación se debe ir acotando. El tratamiento antibiótico empírico debería ser eficaz contra grampositivos y gramnegativos, así como contra anaerobios. Las combinaciones iniciales pueden consistir en ampicilina (22 mg/kg IV q6-8h) y enrofloxacin (15 mg/kg IV q24 h en perro, 5 mg/kg IV q24h en gatos), ampicilina y amikacina (15 mg/kg IV q24 h), cefazolina (22 mg/kg IV q8h) y amikacina, ampicilina y ceftazidima (22 mg/kg IV q8h), o clindamicina (10 mg/kg IV

q8-12h) y enrofloxacino. Inicialmente también pueden utilizarse otros agentes, como la ticarcilina/ácido clavulánico (50 mg/kg IV q6h), la cefoxitina (15-30 mg/kg IV q4-6h), o el meropenem (12 mg/kg IV q12h, si se sospecha de resistencia bacteria) (Silverstein, 2016).

Los signos clínicos de hematemesis, hematoquecia o melena deben alertar al veterinario de una posible hemorragia gastrointestinal grave. La hipoperfusión de la mucosa gastrointestinal alta, el exceso de secreción de ácido gástrico y la perturbación de los mecanismos de defensa de las mucosas (secreción mucosa, producción de factores del crecimiento) contribuyen a la aparición de los trastornos gastrointestinales. La estrategia inicial en perros y gatos críticamente enfermos debe ser asegurar una perfusión GI suficiente y emplear una nutrición enteral temprana. Los animales de riesgo alto deben recibir una profilaxis farmacológica frente a la hemorragia GI relacionada con el estrés. Según los datos de los que se dispone actualmente en medicina humana, los inhibidores de la bomba de protones (PPI) son superiores a los antagonistas de los receptores de histamina 2 (H2RA), que son superiores al sucralfato en la prevención en animales adultos en estado crítico. Los fármacos de los que se dispone son omeprazol (PPI) 0.7-1.0 mg/kg PO q24h, pantoprazol (PPI) 0.7-1.0 mg/kg IV q24h, famotidina (H2RA) 0.5-1.0mg/kg IV q12-24h, PO, ranitidina (H2RA) 0.5-4 mg/kg IV q8-12h y sucralfato (protector) 0.25-1gm/25kg PO q6-8h (Silverstein, 2016).

Tras la estabilización inicial del animal, debe abordarse el estado nutricional. En los animales con estados hipermetabólicos secundarios, como la sepsis, es fundamental que la nutrición sea la apropiada. La vía enteral (oral o nasoesofágica, por sonda de esofagostomía, gastrostomía o yeyunostomía) es preferible si el animal está normotenso, no vomita y está consciente. La nutrición parenteral debe administrarse si la vía enteral no es factible o está contraindicada. Si la glucemia desciende por debajo de los 60 mg/dL, deberán diluirse 0.5 mL/kg de dextrosa al 50% con agua estéril (1:1) y administrarse por vía intravenosa a lo largo de 1-2 minutos. Los líquidos también deberán suplementarse con glucosa según necesidad (2,5-7,5%). Debe evitarse la hiperglucemia, puesto que se ha relacionado con una mayor probabilidad de infección y un peor pronóstico (Silverstein, 2016).

14. NUEVAS DEFINICIONES

Las definiciones de sepsis y shock séptico, centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, han permanecido prácticamente invariables desde la primera conferencia de consenso, realizada allá por el año 1991. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, entendida hoy día como una respuesta del huésped a la infección más amplia, que involucra no sólo la activación de respuestas pro y anti-inflamatorias, sino también modificaciones en vías no inmunológicas (cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación) han llevado a revisar dichas definiciones. Así, el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, han definido la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”. Esta nueva definición comporta la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia.

Para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo recomienda emplear una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment), considerando una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general (Singer y col., 2016).

Además, se desarrolla una nueva escala, denominada quick SOFA (qSOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables: alteración del nivel de conciencia, disminución de la tensión arterial sistólica y aumento de frecuencia respiratoria. Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable (Singer y col, 2016).

Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como aquella situación en el que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar un láctato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superior al 40 %. El término sepsis grave no se contempla, al resultar redundante, y muchos cuadros antes definidos como sepsis, al cumplir los criterios de SIRS pero que no presentan

fallo orgánico, se entienden ahora como cuadros infecciosos no complicados (Singer y col., 2016).

No obstante, es preciso realizar estudios prospectivos que demuestren la validez de esta escala antes de su adopción en el ámbito clínico, ya que debemos recordar que las nuevas definiciones se basan en el estudio de bases de datos (Singer y col., 2016).

15. CONCLUSIONES

En la actualidad, se dispone de conceptos uniformizados sobre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sus estadios evolutivos. De todas formas, estas definiciones se modifican año a año debido que son realizados numerosos estudios e investigaciones sobre la dinámica de la inflamación sistémica.

Hoy en día, son síndromes que constituyen un problema emergente de la salud cuya incidencia es cada vez mayor en el ámbito del paciente crítico. De todas formas son escasas las referencias bibliográficas sobre de la incidencia del SRIS o sepsis en medicina veterinaria.

Una posible explicación al aumento de la incidencia de éstos síndromes anualmente, al igual que en Medicina Humana, podría ser que existen mejores medidas preventivas y mejores sistemas de salud, que hacen que el paciente viva mayor cantidad de años, siendo más susceptibles a desarrollar una respuesta inmunitaria inadecuada a medida que los años pasan.

La inflamación y la coagulación están íntimamente relacionadas, siendo la CID una complicación muy frecuente en pacientes con SRIS, altamente mortal,

La causa de muerte más frecuente en pacientes con SRIS, es el síndrome de disfunción orgánica múltiple,

Los criterios para diagnosticar este síndrome como tal, son inespecíficos, por lo tanto el uso de mediadores como marcadores biológicos para establecer diagnósticos definitivos en forma precoz, ha significado una evolución considerable.

El lactato sérico, óxido nítrico plasmático, las citocinas séricas (principalmente la IL-6), la PCT y las proteínas de fase aguda (PCR en perros, SAA y AGP en gatos) pueden ser indicadores precoces de SRIS, y su medición seriada es de utilidad para monitorear la respuesta terapéutica. La PCT se destaca por su valor como predictor de bacteriemia y shock séptico.

La determinación de pronósticos en pacientes veterinarios, constituye un avance significativo en la comunicación con los propietarios de los animales, pudiendo presentar escenarios más claros sobre el grado de enfermedad y posibilidades terapéuticas.

La presencia de shock o MODS dentro de las primeras 24 horas de atención, la mayor cantidad de parámetros clínicos alterados y la presencia de CID, son indicadores de pronóstico grave.

Los marcadores biológicos, también presentan utilidad para determinar la gravedad del paciente y establecer pronósticos. En este contexto se destaca la medición sostenida de citocinas (IL-6, IL-10 y TNF- α), de PCT y la de proteínas de fase aguda, principalmente de PCR. Por otro lado, el aumento de lactato, se correlaciona en

manera proporcional con la mortalidad de pacientes hospitalizados y es un buen predictor de complicaciones. La dificultad está en cómo el clínico aplica las mediciones a casos individuales.

Si bien han sido importantes los avances diagnósticos y terapéuticos, poco progreso fue conseguido en relación a la mortalidad por la sepsis. No obstante, algunas medidas se muestran beneficiosas: el diagnóstico precoz, la detección temprana de CID (fundamental para cortar a tiempo el círculo vicioso: coagulación-inflamación-MODS), la intervención inicial agresiva contra los disturbios hemodinámicos, y el manejo racional de antimicrobianos.

En cuanto a los biomarcadores en medicina veterinaria, son pocos los que están disponibles aún, pero paulatinamente se van incorporando al arsenal diagnóstico. De todas formas, hace falta mayor cantidad de ensayos experimentales en animales para cuantificar sus concentraciones y validar su uso como diagnósticos y pronóstico.

De lo anteriormente dicho surge la importancia de generar trabajos experimentales, con relevancia estadística, para establecer índices en pacientes veterinarios, y luego utilizarlos como herramientas en la práctica diaria.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldrich J. (2013). Shock. En: Kling L, Hammond R (Eds.) Manual de urgencias y cuidados intensivos en pequeños animales, Barcelona, Ediciones S, pp 31-49.
2. Alfonso F, Sanchís J. (2013). Nuevos datos sobre el valor pronóstico de los marcadores inflamatorios en pacientes con síndrome coronario agudo. Revista Argentina de Cardiología; 81(5):386-389.
3. Anaya JM. (2003). Descripción molecular del TNF- α , Disponible en: <http://www.sochire.cl/bases/r-119-1-1343617851.pdf> Fecha de consulta: 15/03/2016.
4. Ángeles Velázquez JL, García González AC, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. (2016). Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia. Medicina Interna de México; 32(2):225-231.
5. Arias Stella J. (2005). Inflamación: De Virchow a la actualidad, apuntes históricos. Anales Academia Nacional de Medicina (Perú), p: 23-27. Disponible en: http://www.acadnacmedicina.org.pe/publicaciones/Anales_2005/2Inflamacion_Wirchow_Arias.pdf Fecha de consulta: 12/09/2016
6. Baigorri González F, Lorente Balanza JA. (2005). Oxigenación tisular y sepsis. Medicina Intensiva; 29(3):178-84.
7. Balk RA. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Where did it come from and is it still relevant today? Virulence; 5(1): 20-26.
8. Barton L. (2007). Sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Ettinger S, Feldman E (Eds.) Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 6a. ed. Madrid, Elsevier, pp 452-454.
9. Bauer N, Moritz A. (2012). Coagulation response in dogs with and without systemic inflammatory response syndrome-Preliminary results. Veterinary Science; 94: 122-131.
10. Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Cunilleras E, Corazza M, Tognetti R, Guidi G, Intorre L, Sgorbini M.(2015). Plasma Procalcitonin Concentration in Healthy Horses and Horses Affected by Systemic Inflammatory Response Syndrome. Journal of Veterinary Internal Medicine; 29:1689–1691.
11. Briceño I. (2005). Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. Revista de Medicina Crítica; 2 (8): 164-178.
12. Burdette SD. (2010). Systemic Inflammatory Response Syndrome. Disponible en: http://intranet.santa.lt/thesaurus/no_crawl/inf%20endo/Systemic%20Inflammatory%20Response%20Syndrome.htm. Fecha de consulta: 21/06/2016

13. Cabrera Rayo A, Laguna Hernández G, López Huerta G, Villagómez Ortiz A, Méndez Reyes R, Guzmán Gómez R. (2008). Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Medicina Interna de México*; 24 (1): 38-42.
14. Cardiel Hernández B, Gutiérrez Bañuelos H, Díaz García L, Polin Raygoza L, Espinoza Canales A, Gutiérrez Piña F, Meza López C, Muro Reyes A. (2015). Los perfiles de proteínas de fase aguda como biomarcadores en medicina de perros y gatos. *Abanico Veterinario*; 5(1):51-62.
15. Carrillo Esper R, Núñez Monroy FN. (2001). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gaceta Médica de México*; 137(2): 127-134.
16. Carvalho P, Trotta E. (2003). Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *Jornal de pediatria*; 79 (supl 2): 195-204.
17. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuaní A, Bellomi D, Sgarbi L. (2004). Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*; 8(4): 234-242.
18. Cray C, Zaias J, Altman NH. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*; 59(6):517-526.
19. Duarte Mote J, Espinosa López RF, Sánchez Rojas G, De Santiago Leañós J, Díaz Meza S, Lee Eng Castro VE. (2009). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*; 23(4):225-233.
20. Estrada Cevallos ME. (2015). Estudio comparativo de procalcitonina e interleucina-6 en pacientes con diagnóstico de sepsis. Tesis Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Químicas, Carrera de Bioquímica Clínica. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/6368/1/T-UC-0008-081.pdf>. Fecha de consulta: 10/07/2016.
21. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. (2000). *Schalm's Veterinary Hematology*. 5a.ed. Montreal, Lippincott Williams & Wilkins, 1344p.
22. Feliu Pascual AL. (2007). Trauma craneal I. Fisiopatología y evaluación del paciente. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*; 27(3):197-204.
23. Flouraki E, Sawas L, Kazakos G. (2011). The Intensive Care Unit in Veterinary Clinical Practice. Organization and Management. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*; 62(4): 344-351.
24. Góngora C. (2013). Principales proteínas de fase aguda en gatos y su papel en la peritonitis infecciosa felina. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*; 6(1): 100-107.
25. González JF. (2012). Entendiendo el shock séptico. *Hospitales Veterinarios*; 4 (2): 47-59.

26. Gutiérrez Madroñal L, Borges Sá M, Socias Crespí L, García B, Poyo Guerrero R, del Castillo Blanco R, Socias Mir A, Aranda López M. (2016). Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Medicina Balear*; 31(2): 13-18.
27. Haackett TB. (2011). Introduction to multiple organ dysfunction and failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 41(4):703-707.
28. Haackett T. (2011). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Bojrab MJ, Monnet E (Eds.). *Mecanismos de enfermedades en cirugía de pequeños animales*, 3a. ed., Buenos Aires, Intermédica, pp. 2-5.
29. Hauptman JG, Waslshaw R, Olivier NB. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*; 26:393-397.
30. Jitpean S, Pettersson A, Höglund OV, Holst BS, Olsson U and Hagman R. (2014). Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *Veterinary Research*; 10:273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4247870/> Fecha de consulta: 10/10/2016.
31. Kaneko JJ. (1997). Serum Proteins and the dysproteinemias. En: Kaneko, J.J. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5a. ed. New York, Academic Press, pp: 117-138.
32. Kilpatrick S, Dreistad M, Frowde P, Powell R, Milne E, Smith S, Morrison L, Gow AG, Handel I, Mellanby RJ. (2016). Presence of Systemic Inflammatory Response Syndrome Predicts a Poor Clinical Outcome in Dogs with a Primary Hepatitis. *Public Library of Science*; 11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726575/pdf/pone.0146560.pdf> Fecha de consulta: 22/10/2016.
33. Kjelland CB, Djogovic D. (2010). The Role of Serum Lactate in the Acute Care Setting. *Journal of intensive Care Medicine*; 25:286-300.
34. Laforcade A. (2015). Systemic inflammatory response syndrome. En: Silverstein D, Hopper K (Eds.), 2a. ed., Canadá, Elsevier, pp: 30-34.
35. Laporta M, Bárcena M, Gaztañaga R. (2005). Utilidad de la antitrombina III en la detección de coagulopatías asociadas a anemias hemolíticas en animales críticos. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*; 25(2): 107-110.
36. Lindvig K, Henrisken D, Nielsen S, Jensen T, Kolmos H, Pedersen C, Vinholt P, Lassen A. (2014). How do bacteraemic patients present to the emergency department and what is the diagnostic validity of the clinical parameters; temperature, C-reactive protein and systemic inflammatory response syndrome? Disponible en: <http://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-7241-22-39>. Fecha de consulta: 08/08/2015

37. Lobo SM, Lobo FRM. (2007). Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*; 19(2): 210-215.
38. Lopez Quintana A. (2008). Trastornos hemostáticos en la sepsis. Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos, LAVECCS, Rio de Janeiro, Brasil, 14p.
39. Machado Lobo MA, Bertoni Cavalcanti L, Geraldo Junior CA, Martin PR, Duarte Silva R, Oshikoshi W, Salomão Doretto J. (2007). Coagulação intravascular disseminada (CID): revisão da literatura e relato de dois casos. *Boletim de Medicina Veterinária*; 3(3):3-16.
40. Martínez S, Tecles F, Parra MD, Cerón JJ. (2001). Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. *Anales de Veterinaria (Murcia)*; 17: 97-114.
41. Martínez Bentancur O, López Goenaga I. (1997). Relación del tiempo de protrombina como prueba de tamizaje de deficiencia adquirida del factor V de la coagulación y pronostica de muerte, en enfermedades con síntesis o consumo alterado de factores de coagulación. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*; 45(2):70-75.
42. Matera G, Puccio R, Giancotti A, Quirino A, Pulicari M, Zicca E, Caroleo S, Renzulli A, Liberto M, Foca A. (2013). Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon-gamma on the prognosis and early diagnosis of bacteriemic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study. Disponible en: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12596>. Fecha de consulta: 01/06/2016
43. Medeiros Brito MF. (2007). Síndrome da resposta inflamatória sistêmica: denominação possivelmente aplicável a fenômenos dermatológicos. *Anais Brasileiros de Dermatología*; 82(3): 359-361.
44. Min SH, Kang MH, Sur JH, Park HM. (2014). *Staphylococcus pseudintermedius* infection associated with nodular skin lesions and systemic inflammatory response syndrome in a dog. *Canadian Veterinary Journal*; 55: 480-483.
45. Miranda OM, Gómez NE, Venegas M, Ferrer Y. (2014). Sistema de vigilancia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Una herramienta para la prevención. *Revista electrónica de Ciego de Ávila*; 20(1) Disponible en: www.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=48722. Fecha de consulta: 22/10/2016.
46. Mittleman E, Otto CM. (2015). Sepsis and septic shock. En: *Small Animal Critical Care*, Silverstein D, Hopper K (Eds.), 2a. ed, Saint Louis, Elsevier, pp: 472-480.
47. Mooney E, Raw C, Hughes D. (2014). Plasma Lactate Concentration as a Prognostic Biomarker in Dogs With Gastric Dilatation and Volvulus. *Topics in Companion Animals Medicine*; 29(3): 71-76.

48. Moreira LA. (2012). Determinación del perfil hepático de perros geriátricos mediante pruebas específicas de laboratorio. Tesis Universidad de Guayaquil, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 155p.
49. Mouly J, del Amo A. (2004). Actualización en el Síndrome Inflamatorio de respuesta sistémica, Disponible en: www.cvpba.org/assets/pdf/pdf_grandes/actualizacion_sindrome_inflamat.pdf Fecha de consulta: 10/11/2015.
50. Name Bayona O, Fernández López A, Luaces Cubells C. (2002). Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. Medicina Clínica (Barcelona);119(18):707-14.
51. Okano S, Yoshida U, Fukushima U, Higuchi S, Takase K, Hagio M. (2002). Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. Veterinary Record; 150: 245-246.
52. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, Bauer M, Riedemann N. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. Critical Care; 15(4):R183.
53. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. (2008). Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Medicina Interna; 32(9): 424-430.
54. Purvis D, Kirby R. (1994). Systemic Inflammatory Response Syndrome: Septic Shock. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice; 24 (6): 1225-1247.
55. Quesada Díaz, F. (2012). Determinación de los valores referenciales del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en caninos (*Canis familiaris*) del Valle Central de Costa Rica. Tesis Universidad Nacional, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Veterinaria, Costa Rica, 42p. Disponible en: www.repositorio.una.ac.cr/handle/11056/12942, Fecha de consulta: 01/10/2016.
56. Rancan I. (2015). Modulación de la respuesta inflamatoria secundaria a la isquemia/reperfusión pulmonar en un modelo experimental de cirugía de recesión pulmonar en cerdos. Tesis Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, 246p.
57. Ribeiro F, Cohelo L, Pontes L, Brunialti M, Lourenço D, Noguti M, Salomao R. (2011). Associação entre a evolução da disfunção orgânica e as concentrações de citocinas na fase inicial do choque séptico. Revista Brasileira de Terapia Intensiva; 23(4): 426-433.
58. Robbins, Cotran. (2010). Inflamación aguda y crónica. En: Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional, 8ª. ed., Barcelona, Elsevier, pp 43-77.

59. Saco Rodríguez Y. (2013). Proteínas de fase aguda como biomarcadores en medicina y producción porcina. Tesis Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Veterinaria, 164p.
60. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC. (1999). Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsis-revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. Revista Associação Médica Brasileira; 45(1): 86-92.
61. Sánchez Valdivia A., Sánchez Padrón A. (2005). Marcadores humorales en la sepsis severa. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias, Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol4_4_05/mie09405.htm, Fecha de consulta: 20/11/2013.
62. Schuetz (2016). Lactate and PCT: The tale of two important biomarkers in the assessment and management of the septic patient and implications of the new CMS measures, Disponible en <http://www.sepsisknowfromday1.com/> . Fecha de consulta: 01/10/2016.
63. Silva Corsini FI. (2008). Niveles de lactato como marcadores pronóstico en pacientes caninos que presenten síndrome de respuesta inflamatoria sistémica". Universidad de Concepción, Facultad de Ciencias Veterinarias, Departamento de Ciencias Clínicas, Campus Chillán, 43 p.
64. Silverstein D. (2006). SRIS, MODS and sepsis in small animals. International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. 61nd. SCIVAC International Congress, Rimini, Italia, 107-108.
65. Silverstein D. (2015). Systemic inflammatory syndrome response and sepsis, part 1: recognition and diagnosis. Today's Veterinary Practice; 5(1):38-44.
66. Silverstein D. (2016). Rojo, caliente e inflamado: diagnóstico y tratamiento del paciente con SRIS o sepsis. 51nd. Congreso Nacional de AVEPA, Granada, España. Disponible en: <http://www.sevc2016.com/images/sevc/pdf/rojo-caliente-e-in-amado-diagnostico-y-tratamiento-del-paciente-con-sris-o-sepsis.pdf>. Fecha de consulta: 20/11/2016.
67. Sinisterra Aquilino JA. (2011). Concepto y fisiopatología del shock. En: Navío Serrano AM. Actualización Manejo del paciente en Shock en Urgencias. Disponible en: <http://grupodeshock.info/wp-content/uploads/2014/07/SHOCK2ED.pdf>. Fecha de consulta: 23/08/2016.
68. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Disponible en: <http://sems.org/sites/default/files/archivos/Los-Nuevos-Criterios-De-Sepsis.pdf>

69. Soriano Jiménez AI. (2012). Indicadores de Bienestar Animal y Programas de Enriquecimiento en Especies de Mamíferos en Cautividad. Tesis de Universidad de Barcelona, Departamento de Biología Animal, Programa de Doctorado en Zoología, España, 227p.
70. Stokol T. (2010). Disseminated intravascular coagulation. En: Weiss DJ, Wardrop KJ (Ed.) Schalm's Veterinary hematology. 6a. ed., Iowa, Wiley Black-Well, 679-688.
71. Stoppelkamp S, Vaseli K, Stang K, Schlensak C, Wendel HP, Walker T. (2015). Identification of predictive early biomarkers for Sterile-SIRS after cardiovascular surgery. PLOS ONE; 10(8):1-20.
72. Tizard IR. (2000). Inmunología veterinaria. 6ª. ed. Pennsylvania, McGraw-Hill interamericana, 517p.
73. Torrente Artero C. (2014). Aspectos diagnósticos y pronósticos de la concentración de albúmina en el paciente canino con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Tesis Universitat Autònoma de Barcelona, Facultad de Veterinaria, Departamento de Medicina y Cirugía Animal. 168p.
74. Weiss DJ, Rashid J. (1998). The sepsis-Coagulant Axis: A Review. Journal of Veterinary Internal Medicine; 12:317-324.
75. Zachary JF, Mc Gavin MD. (2012). Pathologic basis of veterinary disease. 5a ed., St. Louis, Elsevier, 1322p.
76. Zúñiga E, Escobar R, Arango A, Pardo JM, Espinosa AF, Bernal LE. (2009). Niveles séricos de procalcitonina y sepsis en el posoperatorio inmediato de diversos tipos de cirugía. Acta Médica Colombiana; 34(1): 17-22.