

Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Servicio de Infectología

PRINCIPALES PROTAGONISTAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LA INFECCIÓN

Dr. Juan Carlos Velázquez Acosta¹

RESUMEN

Se hace una revisión de los principales elementos implicados en la respuesta inflamatoria del individuo a la infección, por el beneficio que este conocimiento reporta al mejor manejo terapéutico de los pacientes. Se revisan los principales protagonistas de la inflamación, desde los detonantes como: lipopolisacárido, peptidoglicano, ácidos lipoteicoico y murámico, hasta los principales mediadores implicados. Se discute el proceso de activación de monocitos y células endoteliales y la repercusión de ello, y se hace un análisis dinámico del proceso de activación en función del tiempo transcurrido desde el comienzo de la infección, y sus etapas fisiopatológicas. Se evidencia el papel protagónico que tiene el propio organismo en el daño producido por la respuesta a la infección, además de la importancia del adecuado equilibrio entre proinflamación y contrarregulación para el pronóstico del enfermo, lo que obliga a tenerlo en cuenta a la hora del tratamiento.

Descriptores DeCS: SINDROME SEPTICO; LIPOPOLISACARIDOS; PEPTIDOGLICANO; ACIDOS MURAMICOS

En las últimas décadas, gracias a los avances en biología molecular se ha logrado un notable desarrollo en la investigación de los mecanismos de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección -sepsis-. En la medida que se ha profundizado en ellos se ha perfeccionado el tratamiento de los pacientes afectados. Partiendo de la certeza de que el conocimiento profundo de la fisiopatología de esta entidad mejora el pronóstico de los enfermos, consideramos necesario hacer esta revisión.

Se acepta que las manifestaciones clínicas de la sepsis están en relación con

la intensidad de la respuesta que el organismo desarrolla frente a agentes foráneos. Por esto sin restarle importancia al fenómeno de la infección, se ha llegado a la conclusión de que los determinantes antigénicos de los agentes invasores actúan como detonantes de la respuesta inmune, que es la responsable directa en última instancia de los efectos deletéreos de las enfermedades infecciosas.¹⁻³ La detonación de esta respuesta se materializa mediante la comunicación intercelular, que garantiza la activación de las células inmunes.⁴

¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe del Servicio de Infectología. Asistente de la Facultad "Enrique Cabrera".

Una vez activadas, éstas generan la producción de múltiples sustancias y ponen en marcha numerosos sistemas enzimáticos, que son los que median la ejecución de la respuesta inmune, por ello a pesar de tener muy diferentes orígenes y funciones se les conoce genéricamente como mediadores.^{4,5}

Detonantes. La naturaleza del elemento antigénico marca de alguna manera el tipo e intensidad de la respuesta y ésta es una de las causas de diferencia entre las manifestaciones clínicas de infección por un germen u otro.

El lipopolisacárido (LPS) de los gérmenes gramnegativos es el más conocido de todos y es un componente vital de la pared celular de estas bacterias, en particular la molécula «lípid A» de éste, que es la verdadera fracción antigénica capaz de inducir la producción de interleuquina 1 (IL1), factor de necrosis tumoral (FNT), interferón g (INFg), inhibidor del plasminógeno, factor hístico de adhesión, y prostaglandinas (PG).^{6,7} Se han estudiado también otros componentes de la pared bacteriana como el peptidoglicano, muy relacionado con citotoxicidad y edema cerebral y el ácido murámico, característico de los gérmenes grampositivos, que tienen un alto poder inductor de mediadores proinflamatorios, además de que la muramina en particular, por su similitud con los mediadores del sueño, es productora de una marcada somnolencia.⁸

En general, por ser elementos estructurales de los microorganismos, durante la multiplicación o la lisis es cuando mayor concentración de detonantes se detecta en su entorno, pero si la lisis es mediada por antibióticos, será mayor, con una repercusión muy desfavorable por la intensificación brusca de la respuesta inflamatoria que produce. Ésta es la razón por la que en los últimos años se han

proscrito los "golpes" o dosis masivas iniciales de antibióticos y se recomienda comenzar con la subdosis correspondiente, siempre precedida de una adecuada preparación del paciente con las medidas de sostén.⁹

Mediadores. Las citoquinas son una gran familia de glicoproteínas de bajo peso molecular, que incluye: INF, IL, FNT, factores de crecimiento (FC), factores transformadores de crecimiento, factores estimulantes de colonias y quimoquinas. Participan en varias funciones como: control celular, control inmunológico, regulación de la respuesta inflamatoria, regulación de la hematopoyesis y reparación o remodelación hística; dichas funciones las desarrollan por vía autocrina, paracrina o endocrina.

Estas sustancias se producen por diferentes grupos celulares y tienen múltiples células dianas; son capaces de establecer una verdadera red de acción, pues sus efectos muchas veces se superponen, contrarregulan o retroalimentan y además su producción habitualmente obedece a cambios en la homeostasia, por lo que siempre son de "nueva generación" y no se almacenan.^{10,11}

Durante el proceso infeccioso, más que por sus acciones independientes vale la pena reconocerlas por la acción global que producen y de ahí se dividen en 2 grandes grupos,^{12,13} proinflamatorias: FNT, IL1, IL6 e IL8 y las contrarreguladoras o anti-inflamatorias:¹⁴ IL4, IL10, IL13, antagonista del receptor de la IL1 (IL1ar), receptores solubles de FNT (FNTrs) y FC de linfocitos T.

El primer grupo constituye "la avanzada", dentro del amplio grupo de sustancias que median la inflamación, pues ya en las primeras 4 a 6 horas a partir de la infección los monocitos y células endoteliales activadas garantizan niveles capaces de dar los primeros signos y sínto-

mas como: fiebre, taquicardia y taquipnea - estadios iniciales de Bone-¹⁵ además de iniciar por diferentes vías la activación del resto de los sistemas implicados que algunos denominan mediadores de segunda línea y que son los encargados de amplificar y profundizar la respuesta iniciada.

Paralelo a ello y con origen en las mismas células, las contrarreguladoras limitan la hiperproducción de citoquinas, contrarrestan algunos de sus efectos deletéreos y obstaculizan la unión de algunas de las proinflamatorias a sus células diana.¹⁴

El óxido nítrico (ON) es una especie reactiva del oxígeno, regulado en condiciones fisiológicas por la enzima óxido nítrico sintetasa en su forma constitutiva (ONS_c), que desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular y la inhibición de la agregación plaquetaria y la adherencia leucocitaria. En condiciones de estrés, las fracciones antigénicas de los gérmenes y las citoquinas proinflamatorias activan la forma inducible de la enzima (ONS_i) que genera una cantidad exagerada de ON con una repercusión nefasta en la hemodinamia, por la severa vasodilatación e hipotensión que produce.¹⁶⁻¹⁹

El sistema complemento es activado tanto por la vía clásica por el complejo antígeno-anticuerpo, como por la alternativa por la acción de los mismos anticuerpos o incluso fracciones antigénicas aisladas, lo que redundará en un serio daño vascular mediado por las anafilotoxinas y activación de neutrófilo.²⁰

Las moléculas de adhesión son numerosas proteínas miembros de diferentes familias, entre las que se destacan; integrinas, cadherinas, selectinas, adhesinas y superfamilia de las inmunoglobulinas, que tienen en condiciones de homeostasia una destacada función como receptoras en el ámbito de membrana, regulación de la interacción con la matriz

extracelular y célula-célula, por lo que cumplen diversas funciones en cuanto a : neoformación, inflamación, cicatrización, estructurales y otras.²¹

Durante la sepsis, inducida por los determinantes antigénicos de los microorganismos, las citoquinas, los radicales libres y la hipoxia se produce una expresión exagerada de éstas, que provoca la adhesión de células y moléculas mediadoras de daño, particularmente al endotelio.²²

La interacción inicial de los polimorfonucleares (PMN) con el endotelio se produce a través de las selectinas (P, E y L); pero las moléculas más importantes por la firme adherencia que producen y además entre las más estudiadas, son conocidas por sus siglas en inglés: ICAM_{1y2} (moléculas de adhesión intracelular), y VCAM (molécula de citoadhesión vascular) de la superfamilia de las inmunoglobulinas. En particular ICAM₁ es el ligando endotelial para determinados grupos de leucocitos, y es particularmente activada por LPS, IL1, TNFa e INFg.²³

El incremento del calcio intracelular, por el desbalance en la homeostasia de este electrólito secundario a la sepsis, más la acción de diversas citoquinas, activan el sistema de la fosfolipasa A (FA₂) presente en las membranas celulares, que en condiciones de homeostasia desempeña un importante papel como antioxidante terciario, pero bajo la égida de la sepsis inicia una intensa hidrólisis de los fosfolípidos de membrana, produce lesión en células intactas, marca las células para el daño oxidativo y lesiona irreversiblemente los hematíes, además de la producción de lisofosfátidos y otros productos de degeneración de los fosfolípidos que tienen acciones deletéreas muy disímiles.²⁴

A partir de la activación de la FA₂ se inician 2 grandes vías metabólicas, a partir del ácido araquidónico (AA) y de la

glicerofosfolina, la cual produce como productos finales lipoxinas, leucotrienos (LT), prostaglandinas (PG) y tromboxanos de la primera vía y factor de activación plaquetaria (PAF) de la segunda.²⁵

Los LT se destacan por su papel de fuertes activadores de los neutrófilos y potentes quimiotácticos, mientras que el PAF está reconocido como uno de los más destacados proinflamatorios que induce la producción de TNF, IL1 y ON y estimula la agregación plaquetaria y la adherencia leucocitaria, mientras produce hipotensión arterial e hipertensión pulmonar.²⁵

El sistema bradiquinina incluye un grupo de péptidos proinflamatorios que se activan durante la sepsis por enzimas leucocitarias como las proteasas y están muy relacionados con daño endotelial, activación de la cascada de la coagulación, hipotensión y liberación de otras citoquinas.⁷

Las proteínas de estrés, descritas por Ritossa como proteínas del shock térmico, se relacionan después con múltiples noxas, entre ellas la infección y se están revalorizando últimamente, pues parece que tienen una importante función en la opsonización de microorganismos y en la depuración de ciertos mediadores, por lo que de alguna manera se insertan en el control de la respuesta inmune.^{26,27}

Los neutrófilos tienen 2 grupos de mecanismos para su acción defensiva: los independientes del oxígeno, como la proteína incrementadora de la permeabilidad, lisozima, catepsinas, proteasas, proteínas catiónicas, ácido fosfatasa, defensinas y otras, que se encuentran en los gránulos azurófilos del citoplasma leucocitario y los dependientes del oxígeno donde se destacan los radicales libres.²⁸

La activación de estos fagocitos ocurre por la acción de péptidos bacterianos, fracción C5 activada del complemento (C5a),

opsoninas, LTB₄, IL8 y lipoperóxidos. El fagocito activado es capaz entonces de segregar una serie de proteínas relacionadas con la inflamación, enzimas, radicales libres, sustancias quimiotácticas y participar activamente en reacciones inmunológicas con moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), además de regular la actividad linfocitaria.

Entre las sustancias vertidas, se destacan las proteasas que por su acción enzimática participan en la formación de endotelina, angiotensina, bradiquinina, xantinoxidasa y activación de citoquinas; las proteínas catiónicas, que son microbicidas y citotóxicas por excelencia, pues alteran la estructura aniónica de las superficies celulares y la fluidez y permeabilidad de las membranas, incrementan la adherencia leucocitaria, activan la formación de radicales libres e intensifican la liberación de oxidantes.²⁹

Los radicales libres se producen de forma controlada durante la homeostasia a nivel mitocondrial y masivamente durante la sepsis y la isquemia, en el primer caso por la activación que sufre el complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado (NADPH) oxidasa y la mieloperoxidasa al ser activado el neutrófilo y en el segundo porque la xantinoxidasa aumentada por la acción de las proteasas actúa sobre la hipoxantina (producto secundario a la obtención anaeróbica de energía), para comenzar en ambos casos la producción de anión superóxido y de ahí el resto de la cascada de los radicales.

Como durante la sepsis se combinan la activación por mediadores más los fenómenos isquémicos y la disfunción en la obtención aeróbica de energía, la producción de radicales libres es muy alta. Sus principales dianas son los ácidos grasos insaturados, las proteínas y el ácido

desoxirribonucleico (ADN), por lo que producen daño por incremento de la permeabilidad celular, lesión en la producción energética, interrupción de la síntesis proteica, daño de la membrana nuclear e imposibilidad de recambio o reparación celular.³⁰

Se conoce que algunos microorganismos son capaces de inducir apoptosis en las células del huésped por varios mecanismos: al activar o mimetizar segundos mensajeros, por acción tóxica directa o interferir señales de sobrevivencia; esto constituye entonces un severo mecanismo de citotoxicidad y una vía efectiva de destrucción de clones celulares de vital importancia para el organismo.³¹⁻³³

La fase reactante aguda no constituye específicamente una fuente de mediadores, pero se inserta de manera muy particular dentro de ellos y por eso generalmente se aborda en ese contexto. Es un conjunto de cambios endocrino-metabólicos que intenta preparar el organismo para el estrés que supone la infección y de hecho es la fuente de múltiples sustancias fundamentalmente proteicas que tienen que ver con el transporte y metabolismo de muchos de los productos de la mediación. Es inducida principalmente por la IL6, además del FNT, IL1 y otros. Comienza 8 a 12 horas después de iniciarse la infección y tiene como órgano diana el hígado.³⁴

El marcador por excelencia de estos cambios es la proteína C reactiva, una pentoxina descrita en 1930, que se expresa en las primeras 6 a 24 horas del proceso infeccioso y tiene una vida media de 5 a 7 horas que la hace ideal como marcador, pero también tiene un importante valor inmunológico por su acción de opsonina. Además su dosificación en procesos infecciosos tiene mucho valor predictivo de evolución y para confirmar origen bacteriano.³⁵

Activación de monocitos y células endoteliales. El modelo clásico para explicar esto se basa en el LPS de las bacterias gramnegativas, también conocido como endotoxina.³⁶

La endotoxina puede ser captada por diferentes proteínas séricas inespecíficas como albúmina, transferrina, fracciones C1 y C3 del complemento o por las específicas como proteína ligadora de lipopolisacárido (PLL) y proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (PBIP).

La PLL es una proteína de origen hepático que aun en condiciones fisiológicas existe en determinada concentración, que al unirse al LPS cataliza la unión de éste a su receptor específico el CD14 soluble o de la pared de los monocitos, y se crea un complejo (LPS + PLL + CD14) que induce una respuesta celular consistente en la secreción de los mediadores proinflamatorios y contrarreguladores antes señalados.³⁷

Esto inicialmente se hace en el ámbito local con el objetivo de amplificar la respuesta y yugular ahí el proceso infeccioso; si esto no se logra o la endotoxina alcanza el torrente circulatorio esta respuesta se generaliza. Si esto ocurre el organismo continúa tratando de modular el fenómeno y agrega a la acción de las citoquinas la secreción de catecolaminas y corticosteroides, que no siempre logran el efecto deseado; sin embargo, son muchas más las veces que se limita localmente el fenómeno o que se modulan sus consecuencias, que aquellas en que predomina el desequilibrio y que clínicamente reconocemos como sepsis en cualquiera de sus estadios.

La PBIP es de origen leucocitario, al unirse al LPS lo inactiva y destruye, y contribuye a "parar" el proceso iniciado, por lo que desempeña un papel protector.

Del estado nutricional individual y la capacidad de síntesis hepática también

dependerá la eficacia de la respuesta del sistema inmune.^{38,39}

De la conservación o no del equilibrio en la respuesta del individuo a la infección depende en gran medida la evolución definitiva del paciente séptico, pues si malo es el estado de hiperinflamación que produce el predominio de los proinflamatorios, casi peor es el estado de inmunoparálisis producido por la desviación de la relación hacia los antiinflamatorios. No obstante parece que dentro de la respuesta habitual a la sepsis existe un primer período de exacerbación de los fenómenos inflamatorios, que abarca las primeras 24 a 48 horas y a partir de ahí y por un período más prolongado existe cierto grado de inmunosupresión dado por el agotamiento de los monocitos, bloqueo de receptores, disminución de la síntesis proteica y acción de los contrarreguladores.

Esto confirma aún más lo complejo que es este proceso y sobre todo lo extraordinariamente dinámico y cambiante que es, por lo que un mismo paciente se puede comportar totalmente diferente frente a una misma acción terapéutica sólo en cuestión de horas.^{14,39-41} De ahí lo imprescindible que el médico de cabecera se acerque lo más posible a la fisiopatología de esta entidad, para poder ofrecerle a su paciente lo que realmente necesita en cada momento.

Si ordenamos todo el proceso descrito anteriormente en función del tiempo, se definen 2 grandes etapas: del momento "O" de la infección hasta las 20 horas y a partir de las 21 horas.^{42,43}

Dentro de la primera existe un período silente inicial desde el punto de vista clínico de aproximadamente 4 a 6 horas, en que ocurre el encuentro de los monocitos con la endotoxina, en que se activan éstos y

comienza la producción gradual de los primeros mediadores; a partir de ahí deben comenzar los primeros síntomas y signos, que inicialmente son muy sutiles: cambios crecientes en la frecuencia cardíaca y respiratoria, alteración de la temperatura, sensación de "estado gripal" y otros, que se corresponden con los estadios iniciales de los criterios de Bone; esta primera etapa se caracteriza por la activación de las células inmunes, saturación progresiva de receptores y disfunción transitoria, incluye desde el punto de vista fisiopatológico la fase de inducción y la de síntesis y secreción de citoquinas, por lo que se conoce como "tormenta citoquinal".⁴⁴

La detección de los pacientes en este primer período garantiza mayores probabilidades de éxito en el tratamiento.

La segunda etapa, que abarca las fases de cascada y producción de mediadores secundarios y productos finales, se caracteriza por la acción de los radicales libres y las enzimas proteolíticas, que producen daño celular con lesión hística y disfunción orgánica grave, por lo que el pronóstico de los pacientes que alcanzan esta etapa es mucho peor y con pocas probabilidades de éxito.^{45,46}

Como podemos inferir hasta aquí, la sepsis constituye un verdadero problema clínico,⁴⁷ y aún con los más modernos recursos terapéuticos, no es posible hasta la fecha garantizar la total recuperación de todos los afectados; es mucho lo que se ha avanzado en el estudio de esta entidad, pero aún persisten numerosos problemas por resolver que quedarán para el próximo siglo.⁴⁸ Mientras tanto la profundización en el conocimiento de los mecanismos internos de producción del daño por infección debe ser una constante como fundamento para atender a nuestros pacientes oportuna y adecuadamente.

SUMMARY

A review of the main elements involved in the inflammatory response of the individuals to infection is made, taking into account that this knowledge helps to improve the therapeutic management of patients. The main agents of inflammation are reviewed, starting from detonators such as: lipopolysaccharides, peptidoglycans, muramic acid to the principal mediators involved. The activation process of monocytes and endothelial cells is discussed, as well as its repercussion. A dynamic analysis of the activation process according to the time elapsed since the onset of the infection and of its physiopathological stages is made. It is demonstrated the fundamental role played by the organism in the damage produced by the response to infection, and the importance of an adequate balance between proinflammation and contraregulation for the patient's prognosis, which makes it necessary at the time of treatment.

Subject headings: SYNDROME SEPSIS; LIPOPOLYSACCHARIDES; PEPTIDOGLYCAN; MURAMIC ACIDS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferguson K, Brown L. Bacteremia and sepsis. *Emerg Med Clin North Am* 1996;14(1):185-95.
2. Glauser M. Sepsis and cytokines. *Kansenshogaku Zasshi* 1996; 70(10):1054-61.
3. Lamy M, Deby G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med* 1995;21(suppl 2):S250-7.
4. From the bench to the bedside: the future of sepsis research. Executive summary of an American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease and National Heart, Lung and Blood Institute workshop. *Chest* 1997;111(3):744-53.
5. Fiser R, Darville T. Systemic inflammatory response syndrome. En: Levin DL *Essential of pediatric intensive care*. 2da ed. Quality Medical Publishing, (QMP) New York: Churchill Livingstone 1997:266-79.
6. Fox E, Wang L, Tracy T. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha synergy potentiate serum dependent responses of rat macrophages. *Shock* 1995;5(6):429-33.
7. Marsh C. The pathogenesis of sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17(2):183-97.
8. Bone R. Gram positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154(1):26-34.
9. Cavaillon J. Controversies surrounding current therapies for sepsis syndrome. *Bull Inst Pasteur* 1995;93:21-41.
10. Foëx B, Shelly M. The cytokines response to critical illness. *J Accid Emerg Med* 1996;13:154-62.
11. Haupt W, Fritzsche H, Hohengerger W, Zirngibl H. Selective cytokine release induced by serum and separated plasma from septic patients. *Eur J Surg* 1996;162(10):769-76.
12. Ayala A, Chaudry I. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock* 1996;6 Suppl 1:S27-38.
13. Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1995;22(2):519-36.
14. Astiz M, Saha D, Lustbader D, Lin R, Rackow E. Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of antiinflammatory cytokines during sepsis. *J Lab Clin Med* 1996;128(6):594-600.
15. Bone R. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response. *JAMA* 1995;273(2):155-6.
16. Fink M, Payen D. The role of nitric oxide in sepsis and ARDS. *Intensive Care Med* 1996;22(2):158-65.
17. Avontuur J, bruinin H, Ince C. Sepsis and nitric oxide. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:551-67.
18. Wong J, Billiar T. Regulation and function of inducible nitric oxide synthase during sepsis and acute inflammation. *Adv Pharmacol* 1995;34:155-70.
19. Degnim A, Nakayama D. Nitric oxide and the pulmonary artery smooth muscle cell. *Sem Pediatr Surg* 1996;5(3):160-4.
20. Offenstadt G, Maury E, Guidet B. Physiopathology and new treatments of septic shock. *Presse Med* 1996;25(31):1459-65.
21. Endo S, Inada K, Kasai T, Takakuwa T, Yamada Y, Koike S. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* 1995;46(4):212-9.
22. Cowley H, Heney D, Gearing A, Hemingway I, Webster N. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994;22(4):651-7.

23. Luckett P. The endothelium. En: Levin DL. Essential of pediatric intensive care. 2da ed. Quality Medical Publishing, Inc. (QMP). New York: Churchill Livingstone, 1997:313-26.
24. Nyman K, Uhl W. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure. *J Surg Res* 1996;60(1):7-14.
25. Xu D, Lu Q, Deith E. Calcium and phospholipase A2 appear to be involved in the pathogenesis of hemorrhagic shock induced injury and bacterial translocation. *Crit Care Med* 1995; 23(1):125-31.
26. Wang J, Redmond H, Watson R, Condron C, Bouchier H. Induction of heat shock protein 72 prevents neutrophil mediated endothelial cell necrosis. *Arch Surg* 1995;130(12):1260-5.
27. Klosterhalfen B, Tons C, Hauptmann S, Tietze L, Offner F, Kupper W, et al. Influence of heat shock protein 70 and metallothionein induction by zinc on the release of inflammatory mediators in a porcine model of recurrent endotoxemia. *Biochem Pharmacol* 1996;52(8):1201-10.
28. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995;21(3):277-85.
29. Rangel F, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
30. Simms HD Amico R. Polymorphonuclear leukocyte dysregulation during the systemic inflammatory response syndrome. *Blood* 1994;83(5):1398-407.
31. Ayala A, Urbanich M, Herdon C, Chaudry I. Is sepsis-induced apoptosis associated with macrophage dysfunction? *J Trauma* 1996;40(4):568-73.
32. Ayala A, Herdon C, Lehman D, Ayala C, Chaudry I. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency and the nature of the mediators. *Blood* 1996;87(10):4261-75.
33. Zurita-Salinas C. Apoptosis en infección bacteriana in vitro. *Enf Infecc Microb* 1996;16(2):93(8).
34. Wenzel R, Pinsky M, Ulevitch R, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):407-12.
35. Yentis S, Soni N, Sheldom J. C reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21(7):602-5.
36. Schllchting E, Aspelin T, Lyberg T. Interactions of endotoxin with human blood cells and serum proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(2):167-76.
37. Chow C, Grinstein S, Rotstein O. Signalis events in monocytes and macrophages. *New Horiz* 1995;3(2):342-51.
38. Calvano S, Thompson W, Marra M, Coyle S, Riesthal H, Trousdale R, et al. Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasma bactericidal/permeability increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis. *Arch Surg* 1994;129(2):220-6.
39. Santos A, Wilmore D. The systemic inflammatory response: perspective of human endotoxemia. *Shock* 1996;6 Suppl 1:S50-6.
40. Walley K, Lukacs N, Standford T, Strieter R, Kunkel S. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect Immun* 1996;64(11):4733-8.
41. Kawai S, Sakayori S, Kobayasi H. The role of IL10 in patients with SIRS in relation to TNF activity. *Kansenshogaku Zasshi* 1995;69(7):765-71.
42. Pruitt J, Copeland E, Moldawer L. Interleukin 1 and interleukin 1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995;3(4):235-51.
43. Nadkarni V, Hazinski M, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, et al. Paediatric life support. *Resuscitation* 1997;34:115-27.
44. Alkawa N. Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996;97(9):771-7.
45. Giroir B, Levin D, Perkin R. Shock. En: Levin D. L. Essential of pediatric intensive care. 2da ed. Quality Medical Publishing, Inc (QMP). New York: Churchill Livingstone, 1997:280-301.
46. Williams G, Toro-Figueroa L. Multiple organ system failure: A continuum of multiple organ dysfunction syndrome. En: Levin DL. Essential of pediatric intensive care. 2da ed. Quality Medical Publishing, Inc (QMP). New York: Churchill Livingstone; 1997:302-12.
47. Bone R. Sepsis and its complications: the clinical problem. *Crit Care Med* 1994;22(7):S8-11.
48. Gómez-Jiménez J, Salgado A. Sepsis: un asunto pendiente para el siglo XXI *Med Clin Barc* 1995;105(8):304-7.

Recibido: 23 de enero de 1998. Aprobado: 13 de febrero de 1998.

Dr. *Juan Carlos Velázquez Acosta*. Hospital Pediátrico Docente "William Soler", 100 y Perla, municipio Boyeros. Ciudad de La Habana, Cuba.