

1

Respuesta sistémica inflamatoria y el sistema nervioso central

Carlos Navas

Generalidades

Hasta hace algún tiempo, se consideraba al Sistema Nervioso central (SNC) como un santuario, que albergaba un sin fin de actividades corticales superiores, realizadas por células privilegiadas, nacidas para ese fin y rodeadas por sus fieles y cercanos colaboradores, dedicadas al culto del pensamiento y alejadas de otras actividades como la inflamación. El conocimiento actual, enseña la gran actividad inflamatoria que se puede llegar a desarrollar en el SNC.

La inflamación es un proceso complejo, cuyo evento inicial es la activación de los neutrófilos, los cuales se adhieren al endotelio mediante varias moléculas de

adhesión: las selectinas y las moléculas de adhesión intercelular (ICAMs) (figura 1). Este proceso de adhesión de por sí deletéreo altera el flujo en la microvasculatura. Posteriormente los neutrófilos se desplazan a través de la pared vascular hasta llegar al intersticio, guiados por factores quimiotácticos liberados por las células lesionadas. Una vez en este punto de la inflamación, el neutrófilo libera sustancias con efecto tóxico directo (ej. radicales libres) así como mediadores (ej. prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, etc.), que a su vez, inducen mayor lesión (ej. agregación plaquetaria, daño capilar). Aproximadamente a las 24 horas, el macrófago entra a la escena inflamatoria, convirtiéndose en la célula predominante. Esta secuencia de eventos ocurre en el

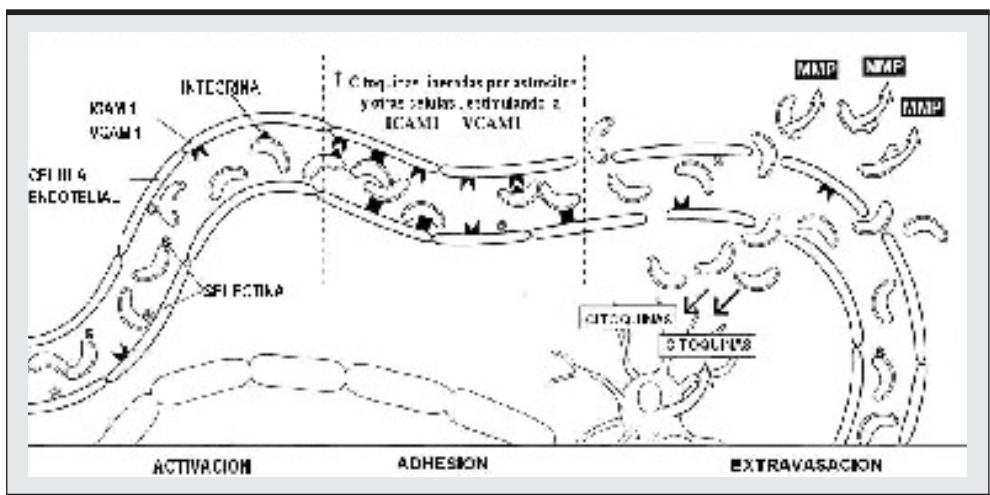


Figura 1. El proceso inflamatorio. (VCAM: molécula de adhesión intercelular vascular. ICAM: molécula de adhesión intercelular. MMP: metaloproteinasas de matriz).

cerebro después de la lesión, que origina disrupción de la barrera hematoencefálica y permite el paso de los neutrófilos.

¿Cuáles son los mediadores primarios de esta respuesta? La mayor atención se ha enfocado a la interleucina 1[β] (IL1[β]) y a factor de necrosis tumoral [α] (TNF[α]). Estos compuestos, liberados por la microglia y los astrocitos al inicio del proceso inflamatorio, llevan a la amplificación de la respuesta inmunológica con daño neuronal secundario. Ambos compuestos son activadores de neutrofilos e inducen la expresión de moléculas de adhesión, llevando a la cascada inflamatoria explicada previamente.

Muchos estudios han documentado relación entre el grado de inflamación y la severidad de la lesión. La acumulación de neutrófilos en el tejido cerebral lesionado, se correlaciona con el grado del edema. En el ECV, los niveles de TNF[α] se relacionan directamente con la extensión del infarto (en trabajos experimentales se evidenció que bloqueando el TNF[α] se lograba la disminución del tamaño del infarto).

La respuesta inflamatoria, el cerebro y la temperatura están estrechamente interconectados. Tanto es así, que la presencia de fiebre en el ECV (relacionada con la liberación de citoquinas), se correlaciona con mal pronóstico. En forma paralela, el ECV incrementa su frecuencia cuando existen procesos inflamatorios asociados (ej. herpes, clamidia, etc). Es por ello que las terapias antiinflamatorias junto con el control de la hipertermia han mostrado efectos neuroprotectores, en parte debido a la disminución de la acumulación de neutrófilos y al control de la cascada inflamatoria.

Otro concepto preocupante no sólo se relaciona con los efectos inmediatos inflamatorios, sino con el efecto tardío inflamatorio, originando inclusive cambios

degenerativos, tales como demencias. Por ejemplo, la IL-1[β] es un potente estimulante de la [β]-APP, componente crítico para el desarrollo de la demencia tipo Alzheimer.

El trauma craneoencefálico (TCE), también está asociado al depósito de [β]-APP, siendo este antecedente predictor para el desarrollo de demencia.

Respuesta inflamatoria sistémica

La respuesta a la infección es compleja, pero sigue un patrón predecible. Los cinco eventos cardinales que caracterizan esta respuesta fueron documentados hace cerca de 2000 años por Celsus. Dependiendo del sitio de infección, incluían calor, dolor, edema, enrojecimiento (rubor) y pérdida de la función. Fue en 1992 cuando todos estos eventos fueron colectivamente definidos como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o sepsis cuando se asocian a infección. El paciente séptico se presenta con mínimo dos de los criterios de SIRS (tabla 1). Se considera la sepsis severa cuando existe disfunción de uno o más órganos. Shock séptico es la sepsis severa con disfunción cardiovascular que no responde a la reanimación hídrica. Es por ello que la fisiopatología de la sepsis se considera como una serie de eventos continuos y progresivos y no como un evento estático e inerte. La sepsis puede ser causada por un sinnúmero de patógenos incluyendo bacterias, hongos, virus o parásitos. Sin embargo, el pronóstico puede llegar a ser el mismo: falla orgánica multisistémica y muerte.

La disfunción orgánica se refiere a la función anormal de los riñones, pulmón, hígado, intestino, piel, corazón y **sistema nervioso central**. El síndrome de disfunción orgánica multisistémica (SDOM) o falla orgánica múltiple se definió por la presencia de alteración

Tabla 1. Definiciones.

<p>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) Definida por la presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura 38°C o $<$ de 36°C frecuencia cardíaca $>$ 90 /min. frecuencia respiratoria de 20 /min o PaCO_2 de 32 mm Hg. (4.3 kpa) Leucocitosis $>$ de 12000 o $<$ de 4000 células /mm³ o 10% de formas inmaduras</p> <p>Sepsis SIRS con evidencia de infección</p> <p>Sepsis severa Sepsis asociada a: disfunción de organos hipotensión (presión sistólica $<$ de 90 mm Hg o caída $>$ de 40 mm Hg hipoperfusión (caracterizada por acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental)</p> <p>Shock refractario shock refractario a tratamiento convencional (líquidos, inotrópicos, agentes vasoactivos) por 1 hora</p> <p>Falla orgánica multisistémica Función alterada de varios órganos, en el paciente críticamente enfermo, que no permite mantener la homeostasis sin que exista intervención</p> <p>Lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definición consenso 1994 Inicio: agudo y persistente criterio de oxigenación: $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 300$ para ALI $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 200$ para SDRA criterios de exclusión: Presión en cuña de 18 mm Hg evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda</p>
--

funcional de los órganos en el paciente críticamente enfermo, que ocasiona la incapacidad de mantener por sí mismo la adecuada homeostasis.

En 2001 se recomendó la incorporación de los criterios de SIRS en categorías más amplias de muestras y síntomas con el fin de mejorar la identificación y la definición de los síndromes relacionados con sepsis (tabla 2). Nuevos códigos CIE-9 para la sepsis, sepsis severa, y el choque séptico deberán mejorar la divulgación de su diagnóstico, incidencia, y mortalidad.

Sin embargo, los términos de sepsis y choque séptico (tabla 1), han probado tener poca sensibilidad y especificidad. En un esfuerzo de varias sociedades

internacionales de cuidado crítico, se llegó al acuerdo de revisar las definiciones de sepsis y síndromes asociados. El reporte final fue presentado en 2003:

- Los conceptos actuales de sepsis, sepsis severa y choque séptico parecen ser definiciones robustas y deben permanecer tal como fueron descritos hace 10 años.
- Las definiciones actuales no permiten una estadificación precisa de la respuesta del huésped a la infección
- Los signos y síntomas son más variados que los criterios inicialmente descritos en 1991.
- Se presentó una lista de signos y síntomas para el diagnóstico de sepsis, (tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para sepsis (Infección documentada o sospechada y algunos de los siguientes criterios).

<p>Variables generales</p> <p>Fiebre (temperatura corporal > 38.3 ° C) Hipotermia (temperatura corporal < 36 ° C) Frecuencia cardíaca > 90/min. o > 2DS del valor normal para la edad Taquipnea Alteración del nivel de conciencia Edema significativo o balance positivo hídrico (> 20 mL/kg en 24 horas) Hiperglicemia (glucosa plasmática > 120 mg/dl o 7.7 mmol/L) en la ausencia de diabetes</p> <p>Variables inflamatorias</p> <p>Leucocitosis (CGB > 12.000 μL^{-1}) Leucopenia (CGB < 4.000 μL^{-1}) Leucocitos normales con >10% bandas Proteína C Reactiva elevada > 2 DS por encima del valor normal Procalcitonina elevada > 2 DS por encima del valor normal</p> <p>Variables hemodinámicas</p> <p>Hipotensión arterial (presión sistólica < 90 mm Hg, PAM < 70, o disminución de la presión sistólica > 40 mm en adultos o < 2 DS por debajo del valor normal para la edad) Sv O₂ > del 70% Índice cardíaco > 3.5 L.min⁻¹.M²</p> <p>Variables disfunción orgánica</p> <p>Hipoxemia arterial (PaO₂/FIO₂ < 300) Oliguria aguda (gasto urinario < 0.5 mL.kg⁻¹. hr.⁻¹ o 45 mmol/L en las últimas 2 horas) Incremento de creatinina > 0.5 mg/dl Anormalidades de la coagulación (INR > 1.5 o pTT > 60 segundos) Ileo (ausencia de ruidos intestinales) Trombocitopenia (recuento plaquetario < 100.000 μL^{-1}) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4 mg/dL o 70 mmol/L)</p> <p>Variables de perfusión tisular</p> <p>Hiperlactademia (> mmol / L) Disminución del llenado capilar</p> <p>CGB: conteo glóbulos blancos. PAM: presión arterial media. SvO₂: saturación venosa mixta de oxígeno PTT: tiempo parcial de tromboplastina. DS: desviación estándar.</p>

- El futuro radica en el desarrollo de sistemas de estadificación que caractericen la progresión de la sepsis. Un nuevo sistema, PIRO, para caracterizar y estadificar la respuesta del huésped a la infección.

En dicha reunión se presentó un modelo hipotético, llamado **PIRO**, basados en **P**: predisposición. **I**: lesión o infección. **R**: respuesta. **O**: disfunción orgánica. Este modelo está orientado

a la mejor identificación de la sepsis y síndromes relacionados, con base en factores predisponentes y condiciones premorbidas (por ejemplo, el análisis genético para el gen promotor de polimorfismo de la IL-10), la naturaleza de la infección, las características de la respuesta del huésped, junto con una lista extendida de signos y parámetros de laboratorio (tabla 3) y, finalmente, la extensión de la lesión en la forma de disfunción orgánica multisistémica.

Tabla 3. El sistema PIRO para estadificación de la sepsis.

Dominio	Presente	Futuro
Predisposición	<i>Las enfermedades premórbidas reducen la posibilidad de sobrevida, igual que la edad y el sexo</i>	<i>El polimorfismo genético de la respuesta inflamatoria, entendiendo las interacciones específicas entre los patógenos y el huésped.</i>
Infección o lesión genética	<i>Cultivo y sensibilidad de los patógenos infectantes, detección de la fuente y su control</i>	<i>Detección de los productos microbiológicos (LPS, ADN bacteriano), transcripción</i>
Respuesta la huésped	<i>SIRS, shock, otros síndromes relacionados con la sepsis</i>	<i>Marcadores no específicos de inflamación (procalcitonina o IL-6) o la respuesta del (HLA-DR), detección específica para terapias dirigidas (TNF, PAF)</i>

Sepsis

La sepsis es un síndrome complejo caracterizado por activación simultánea de la inflamación y la anticoagulación en respuesta a lesión microbiana. Estos eventos se manifiestan como respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) / sepsis, síntomas relacionados por la liberación de citoquinas pro inflamatorias, pro coagulantes, moléculas de adhesión por parte de células inmunes y daño endotelial.

Los mediadores inflamatorios liberados en los síndromes sépticos, ocasionan lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratorio aguda (SDRA). La alteración de la integridad de la membrana alvéolo capilar lleva a edema pulmonar no cardiogénico, resultando en falla respiratoria hipoxémica. La tasa de mortalidad del SIRS es de aproximadamente 7%, de la sepsis 16-20% y del choque séptico mayor de 45%.

El tratamiento convencional de la sepsis se ha enfocado en el control del origen de la infección, uso de antimicro-

bianos, vasopresores y reanimación hídrica; sin embargo, existe en los tres últimos años un enfoque adicional: el tratamiento temprano de la respuesta inflamatoria que incluye terapias con metas hemodinámicas puntuales, uso de drotrecogin alfa (activado) y soporte nutricional. Los múltiples mecanismos del drotrecogin alfa activado han mostrado reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis severa cuando se combina con el tratamiento convencional. Las terapias enfocadas a la optimización de flujo sanguíneo, oxigenación, reducción de apoptosis, radicales libres y control estricto de las cifras de glicemia, se encuentran bajo investigación, pero han mostrado resultados promisorios. El diagnóstico temprano de la sepsis mediante la detección de procalcitonina, proteína C reactiva, CO2 sublingual o factores genéticos puede ser útil. Finalmente, el tiempo de intervención parece ser el factor más importante para la reducción de mortalidad en la sepsis severa.

A pesar de estos avances, la sepsis y el choque séptico siguen siendo causas significativas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Hace cerca de 30 años, la mortalidad del choque séptico excedía el 70% a pesar de décadas de investigación, la morbi-mortalidad de la sepsis y el choque séptico permanece muy elevado con cifras cercanas a 50%, a pesar de la disponibilidad de potentes antibióticos y de soporte en unidades de cuidados críticos. Incluso, la incidencia de sepsis ha ido en aumento, este incremento se ha atribuido a factores innatos del paciente que incluye el uso de terapias citotóxicas e inmunosupresoras, la edad de la población, el aumento de infecciones por organismos multiresistentes y al incremento de dispositivos invasivos, tales como los catéteres intravenosos. Para algunos investigadores, la relación de mortalidad y sepsis estriba en el desbalance en las fases de la respuesta inflamatoria, con un proceso inicial de hiper inflamación seguido de una repuesta anti-inflamatoria conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS).

Históricamente los síntomas de la respuesta séptica se relacionaban a la respuesta inmunológica del proceso en sí. Trabajos recientes sugieren que el síndrome séptico es el resultado de interacciones complejas entre la inflamación, la coagulación y la alteración de la fibrinólisis, que ocurren en respuesta a un factor desencadenante (por ejemplo: una bacteria). Esta iniciación de la disfunción inflamatoria, fibrinolítica y de la cascada de la coagulación se convierten en el eje central de la fisiopatología de la sepsis. La mayoría de los estudios orientados a controlar o estimular la respuesta inflamatoria en sepsis han fallado en demostrar mejoría en la supervivencia o la disminución de la morbilidad. Inicialmente se creyó que las reacciones

inflamatorias en la sepsis eran reacciones amplificadas, pero el conocimiento actual del proceso inflamatorio considera que la eficiencia de estas reacciones disminuye en el tiempo llevando al paciente al estado de “inmunoparálisis”, hecho que ocurren en la sepsis severa.

Sepsis y sistema nervioso central: encefalopatía séptica

La inflamación en el cerebro no es una entidad nueva. Fue descrita hace más de 150 años cuando Virchow (1847), implicó la inflamación de las arterias cerebrales como origen de los aneurismas cerebrales. El término “inflamación” ha variado en forma considerable desde esa época.

La encefalopatía séptica se ha reportado de los pacientes sépticos entre 8% a 70%, y es la forma de encefalopatía más frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Esta variación de la incidencia resulta de las diferentes definiciones empleadas en la sepsis y en la encefalopatía séptica.

La definición de encefalopatía comprende el deterioro del estado mental o nivel de conciencia iniciado por enfermedades extrínsecas al cerebro. Hipócrates, hace más de 2500 años describió la asociación entre la infección y la disfunción cerebral. Posteriormente, Galeno (200 d.C), postuló que la inflamación generalmente afecta la mente “simpáticamente” originando *delirium*. Sir William Osler (1892) anotó que la sepsis afecta ha la función cerebral.

La encefalopatía séptica puede ser clasificada como encefalopatía séptica temprana que se presenta antes que ocurra la disfunción orgánica multisistémica o encefalopatía tardía que hace parte de la disfunción orgánica multisistémica (índice de Marshall o

SOFA) El concepto de encefalopatía es relativamente nuevo, inicialmente fue definida como “función cerebral alterada relacionada con la presencia de microorganismos o sus toxinas en el torrente sanguíneo”. Sin embargo, esta definición no es precisa porque ni los microorganismos ni sus productos pueden aislarce de la sangre en la mayoría de los pacientes sépticos. El concepto relativamente nuevo de encefalopatía séptica es: “encefalopatía como entidad que no puede ser explicada por disfunción hepática o renal, ni por hipotensión o hipoxia. Posiblemente esta sea originada por la acción de mediadores inflamatorios en el cerebro o la respuesta citotóxica de las células cerebrales a estos mediadores”.

Recientemente se ha definido la encefalopatía séptica en términos neurofisiológicos como “alteración de las vías corticales y subcorticales dada por la prolongación de las latencias pico de los potenciales evocados somatosensoriales en ausencia de otro posible origen reconocido”. Las latencias pico de los potenciales evocados están prolongadas si el valor se encuentra por encima del intervalo de confianza 95% del límite superior del valor de referencia. Los trabajos de algunos grupos mostraron compromiso de los potenciales evocados somatosensoriales (PES) del nervio mediano en 34% y de las vías corticales PES (84%), las cuales estaban asociadas a la severidad de la sepsis. Igualmente han relacionado la incidencia del compromiso córtico- subcortical que sugiere disfunción cerebral en el paciente séptico como un hallazgo probablemente más frecuente de lo que se creía. Hay datos que sugieren un subregistro de la encefalografía séptica, debido a que muchos pacientes críticamente enfermos están bajo tratamiento de sedación, ventilación mecánica y bloqueo neuromuscular, que puede enmascarar los signos de

disfunción cerebral. Estas situaciones, junto con enfermedades sistémicas de base tales como desequilibrio ácido-base o electrolítico, hipo/hipertermia o alteraciones endocrinas generan dificultad para el estudio aislado del efecto de la sepsis en el cerebro, haciendo del estudio neuro-fisiológico un elemento indispensable para su diagnóstico y seguimiento.

Fisiopatología

La fisiopatología de la encefalopatía séptica es multifactorial. Los estudios iniciales sugerían como origen la presencia de micro abscesos diseminados en el parénquima cerebral pero estudios recientes post-mortem no han podido validar en forma generalizada estos hallazgos. Así mismo, en forma proporcional pacientes con bacteremia por gérmenes gram positivos, negativos, fungemia o sin organismo aislado desarrollan encefalopatía séptica, que junto con el hecho de que la encefalopatía séptica se desarrolla en pacientes con condiciones no infecciosas como pancreatitis, sugiere que los microorganismos o sus toxinas no causan directamente la encefalopatía. La respuesta inflamatoria sistémica que resulta de la infección o de otras causas, parece ser la causa del desarrollo de la encefalopatía séptica. Los mediadores inflamatorios liberados por los leucocitos tienen un efecto importante sobre las células endoteliales y los astrocitos, las citoquinas, y la alteración del eje hipotálamo-hipofisiario, efectos que sumados dan origen a la disfunción neuronal.

Leucocitos

Aunque la inflamación es inicialmente un proceso local, en infecciones severas, la lesión masiva de tejidos o la presencia de tejido necrótico, estimula la generación de un importante número de mediadores inflamatorios (síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica) con efectos nocivos en el hígado, el pulmón, el riñón, y el corazón. Estos órganos sufren lesión endotelial severa, acumulando leucocitos activados en sus capilares, generando hipoperfusión y liberación de enzimas lisosomales y radicales libres.

A pesar de que la acumulación de leucocitos en el sistema nervioso central no es factor primordial en la generación de disfunción, son los mediadores inflamatorios y por su efecto al cruzar la barrera hematoencefálica, los promotores de la encefalopatía séptica. El factor de necrosis tumoral [α] y el interferón- $[\gamma]$, incrementan la permeabilidad de las células endoteliales, promoviendo la pinocitosis, con efecto leve sobre las uniones estrechas. La inyección intraventricular de IL-1 o IL-2 en animales de experimentación genera los mismos cambios electroencefalográficos y depresión del nivel de conciencia vistos en la encefalopatía séptica.

Los leucocitos activados en la sepsis, generan radicales libres de oxígeno que reaccionan con las membranas celulares eritrocitarias reduciendo su deformabilidad en los capilares y exacerbando la hipoperfusión cerebral.

Endotelio

En la encefalopatía séptica la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) parece ser un factor importante en su fisiopatología, esta disrupción genera un incremento en los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

Los estudios iniciales de Clawson reportaron incremento de la pinocitosis en el endotelio cerebral asociado a edema de los astrocitos expuestos a modelos de endotoxina. Recientemente, los trabajos experimentales de Papadopoulos, mostraron edema severo en la periferia de los vasos cerebrales asociado a engrosamiento y edema de los podocitos, junto con ruptura del

endotelio. Este edema perivascular genera alteraciones del movimiento molecular del oxígeno, nutrientes y metabolitos a través de las membranas celulares, junto con disrupción severa de la barrera hematoencefálica. Los trabajos de Janzer & Raff, mostraron que el daño de los astrocitos (fuente de factores tróficos para la integridad de las uniones estrechas) provocaba disfunción severa endotelial de la barrera hematoencefálica.

Otro factor de vital importancia es el flujo sanguíneo cerebral, el cual se encuentra disminuido en la sepsis. Esta alteración de flujo no es suficiente para originar degeneración neuronal, sin embargo, los mediadores inflamatorios penetran al parénquima cerebral, facilitados por la disrupción de la BHE, actuando directamente sobre las neuronas produciendo daño en la homeostasis de aquél o iniciando procesos que faciliten la apoptosis, que junto con la disminución del flujo puedan amplificar la lesión neuronal.

El sistema adrenérgico se ha implicado en la respuesta inflamatoria por sepsis. Los adrenorreceptores $[\beta]_2$ - han mostrado propiedades antiinflamatorias, disminuyendo la permeabilidad endotelial en estudios *in vitro* y por ende inhiben la respuesta inflamatoria cerebral a la sepsis. Caso contrario ocurre con la estimulación de los adrenorreceptores $[\alpha]_1$ -que estimulan la cascada inflamatoria junto con disrupción de la barrera hematoencefálica, aun en ausencia del estímulo séptico.

Se requieren estudios adicionales para determinar si los inotrópicos con actividad $[\alpha]_1$ como la norepinefrina agravan la encefalopatía séptica en el humano o si la actividad $[\beta]_2$ la protegen.

Astrocitos

Los astrocitos poseen receptores para mediadores inflamatorios. En cultivos de

astrocitos humanos, el interferón recombinante (INF) [γ] y la IL 1[β], inducen la formación de radicales libres de oxígeno, lo que favorece la influencia de los astrocitos sobre las neuronas, incrementando su vulnerabilidad para la lesión hipóxica, excitotóxica o mediada por radicales libres. Igualmente el astrocito tiene un papel vital en la regulación extracelular del ion potasio, así como sobre el transporte de sustratos de energía, generando cambios vasculares en el flujo sanguíneo cerebral local. La lesión del astrocito altera los procesos energéticos neuronales, reduciendo la actividad sináptica y favoreciendo la disrupción de la BHE, tal como se describió previamente.

Neuronas

En modelos animales de encefalopatía séptica, existe información sobre cambios degenerativos neuronales junto con aumento de los procesos de apoptosis, principalmente en la corteza frontal, siendo estos hallazgos importantes bajo el concepto que se tenía sobre lo “reversible de la encefalopatía séptica”, a pesar que no existe información concreta sobre el daño neuronal en humanos

Un punto importante de la encefalopatía séptica radica en que no es determinada por la hipoperfusión cerebral (hipoxia / isquemia), pero ésta última sí es determinante para la amplificación del daño celular. En pacientes sépticos, el flujo cerebral se reduce aproximadamente 62% del nivel basal. Esta disminución per se no altera la viabilidad neuronal o genera cambios electroencefalográficos (EEG), debido a que es necesaria una disminución al menos de 45% antes que aparezcan cambios en el EEG al -33% o más para iniciar los fenómenos de despolarización por anoxia y cambios en el flujo transmembrana neuronal. Estos cambios de flujo sanguíneo vascular sí limitan la actividad sináptica y los procesos de información complejos, con-

tribuyendo a los síntomas corticales de la encefalopatía séptica, como alteración del nivel de conciencia, concentración, convulsiones. Un factor importante para tener en cuenta, es que dada la disminución del flujo sanguíneo cerebral existente en el paciente con encefalopatía séptica, no es claro si la hiperventilación puede comprometer mayormente el flujo exacerbando la encefalopatía, por lo que es recomendable evitar la hiperventilación en estos pacientes, hasta que no exista mayor información al respecto

Dado este compromiso neuronal, uno de los circuitos neuronales afectados es el sistema reticular activador que controla la conciencia y la atención. En modelos animales de sepsis se ha documentado aumento de la utilización de glucosa en el *locus coeruleus* junto con disminución global del contenido de norepinefrina, estos cambios también se han reportado en pacientes con encefalopatía hepática y uremica, sugiriendo un patrón común bioquímico de las encefalopatías.

Durante la encefalopatía séptica existen alteraciones de neurotransmisores, pero éstas deben ser interpretados con precaución debido al efecto aditivo que presentan las alteraciones renales o hepáticas en los paciente sépticos y su relación con los cambios de los mismos. En el paciente séptico se ha encontrado aumento de los aminoácidos tirosina, triptófano y fenilalanina, teniendo relación directa entre sus niveles y la severidad de la encefalopatía séptica, sugiriendo un papel en su fisiopatología. Estos aminoácidos afectan el sistema activador reticular (el triptófano incrementa los niveles de serotonina potenciando el sistema) y causan inhibición del sistema noradrenérgico (la beta-feniletilamina y la octopamina, productos del metabolismo de la tirosina y la fenilalanina, el cual mediante un papel de falso neurotransmisor genera la inhibición del sistema). Durante la sepsis los aminoácidos rami-

ficados se usan como fuente energética, pero en la evolución de la sepsis el contenido de estos aminoácidos se depleta, en parte por su consumo y por disminución de su transporte por la BHE. Los tratamientos orientados a la corrección del déficit de aminoácidos ramificados en la encefalopatía séptica han mostrado resultados prometedores.

Citoquinas

Un tema excitante y actual tiene que ver con la relación entre la producción, acción y regulación de las citoquinas y el sistema nervioso central. Bajo las teorías actuales el pilar fundamental en el desarrollo de encefalopatía séptica se basa en el papel que desempeñan los diferentes moduladores de la respuesta inflamatoria en el SNC.

Las citoquinas son un grupo diverso de polipéptidos pleiotrópicos. Estos polipéptidos son rápidamente inducidos en la respuesta a lesión tisular, infección o inflamación. Tienen múltiples mecanismos de acción, entre ellos la acción clásica de secreción endocrina con acción en sitios distantes a su origen, o acción paracrina o autocrina, como mecanismo regulador celular.

Las citoquinas actúan e ingresan al SNC mediante varios mecanismos:

1. Uniéndose a receptores de citoquinas en el endotelio de la BHE con la posterior activación de PGE_2 y la activación del eje hipotálamo-hipofisiario (IL-1[β], TNF-[α]).
 2. Mecanismos de transporte activos y específicos para IL-1, IL-6, factor inhibitorio de leucemia (LIF), INF, y TNF-[alpha]
 3. A través de órganos circunventriculares (sitios del SNC donde los capilares presentan uniones abiertas y fenestraciones)
 4. Síntesis de *novo* en el SNC
 5. Por acción de los nervios periféricos.
- La modulación de la química cerebral

por parte de las citoquinas incluye interacciones importantes entre citoquina-citoquina, citoquina–neurotransmisor y citoquina–neuropéptido y hormona, las influencias pueden ser recíprocas. Las citoquinas afectan el sistema de neurotransmisores (ejemplo: monoaminas o aminoácidos excitatorios), incluyendo su liberación, metabolismo y acción. Existe en forma recíproca acción y modulación de las citoquinas por parte de los neurotransmisores, teniendo respuestas recíprocas en su resultado. Un factor a tener en cuenta es la acción por parte de las citoquinas al poder generar tanto respuesta pro-inflamatoria (estimulación) o anti-inflamatoria (inhibitoria). Un perfil pro inflamatorio sin tener contrapeso anti-inflamatorio podría agravar la respuesta citotóxica cerebral, llevando inclusive a los casos de encefalopatía multifocal necrotizante. Estas respuestas se pueden reflejar en varios aspectos, como:

1. La calidad y magnitud de las manifestaciones neurológicas del paciente con encefalopatía séptica.
2. El patrón de severidad neuro-inflamatoria e inmunológica.
3. La progresión de la patología de base
4. Complicaciones neurológicas
5. Desarrollo de disfunción orgánica multisistémica
6. La eficacia de las intervenciones terapéuticas.

En la respuesta inflamatoria, la citoquina de mayor rapidez de producción es el factor de necrosis tumoral alfa TNF [α], siendo la primera citoquina identificada en la sepsis. Y su grado de elevación está asociado a la severidad de la enfermedad y posiblemente a la variabilidad genética individual. Es una potente citoquina pro inflamatoria, producida por monocitos, macrófagos, neutrófilos o células endoteliales activadas, que a su vez han sido activadas por el TNF [α] para la liberación

de factor tisular (TF) y factor activador plaquetario (PAF), responsable de la fiebre en la respuesta inflamatoria sistémica. En adición, el TNF $[\alpha]$ suprime la fibrinólisis mediante la disminución del factor activador del plasminógeno tisular (tPA) e incrementa los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

La IL -1 es otra potente citoquina pro inflamatoria, con funciones similares al TNF $[\alpha]$.

La IL-6 es producida por los monocitos y células endoteliales activadas. A diferencia del TNF $[\alpha]$, los niveles de IL-6 se mantienen en el tiempo, siendo útiles como marcador de la respuesta inflamatoria sistémica. Sus efectos incluyen la liberación de factor tisular, producción de proteína C reactiva, activación de células T y quimioatracción de neutrófilos al sitio de infección.

La IL-8 es producida por los monocitos expuestos a lipopolisacárido. Inhibe la adhesión del neutrófilo, pero su función no está claramente definida

La IL-10, es producida por células T helper activadas, células B, monocitos y macrófagos, es la principal citoquina para la contra regulación de la respuesta inflamatoria innata, (función anti-inflamatoria). La IL-10 reduce la producción en los monocitos del TNF $[\alpha]$, IL-1, IL-6, e IL-8. Sus niveles se relacionan con la severidad de la sepsis.

Otro factor mediador importante es el factor nuclear de transcripción celular kappa β (NF [KAPPA] B). Este factor intracelular en su forma inactiva, al ser activado se dirige al núcleo celular, donde se une al ADN e induce la producción de citoquinas pro inflamatorias y activa los procesos de apoptosis, siendo uno de los iniciadores primarios de la respuesta celular inflamatoria

En cuanto a la terapia dirigida a la encefalopatía séptica, el avance ha sido menor, en parte debido a que el

compromiso del SNC no es aislado y este hace parte del gran componente Sistémico. No existen trabajos que informen mejoría del pronóstico de la encefalopatía séptica con los nuevos tratamientos propuestos para la sepsis (drotrecogin alfa activado) y metas hemodinámicas puntuales, pero a pesar de ello, el pilar fundamental para el tratamiento de la encefalopatía séptica es el control del factor primario precipitante, asociado a una adecuada reanimación, control de temperatura, glicemia y evitando la hiperventilación.

Reflejo colinérgico antiinflamatorio

La respuesta inflamatoria debe ser regulada finamente, debido a que tanto la deficiencia como el exceso de la respuesta producen efectos que pueden llegar a comprometer la vida del huésped. El descubrimiento sobre el efecto antiinflamatorio de las neuronas colinérgicas ha permitido expandir el conocimiento sobre los mecanismos implicados en la regulación central de la inflamación.

Estudios recientes han identificado las vías neurales básicas que monitorizan y ajustan la respuesta inflamatoria, es así como el estímulo inflamatorio activa las vías sensitivas que tienen relevancia en el hipotálamo, en comparación con el mecanismo del reflejo osteotendinoso, el estímulo inflamatorio activa la respuesta antiinflamatoria la cual es rápida y subconsciente, previniendo la liberación excesiva de productos inflamatorios a la circulación. El sistema nervioso regula la respuesta inflamatoria mediante tres mecanismos:

- Adquiere información sobre el evento invasivo local
- Moviliza las células de defensa
- Crea memoria para incrementar las oportunidades de sobrevivencia

El conocimiento derivado del mecanismo de inhibición de la activación del macrófago a través del estímulo parasimpático, ha permitido un importante avance en el conocimiento de la regulación inflamatoria. Este mecanismo de regulación es llamado “vía antiinflamatoria colinérgica”, debido a que la acetil colina es el principal neurotransmisor parasimpático, y este neurotransmisor inactiva efectivamente los macrófagos activados (figura 2). El nervio vago inerva los principales órganos, incluyendo aquellos que contienen el sistema reticuloendotelial (hígado, pulmón, bazo, riñón e intestino). En estudios experimentales la activación de la vía colinérgica antiinflamatoria mediante estimulación eléctrica directa del nervio vago inhibe la síntesis de FNT en el hígado, bazo y corazón, disminuyendo sus niveles durante la endotoxemia. La vagotomía exacerba significativamente la respuesta inflamatoria producida por el estímulo del TNF. La estimulación del nervio vago cervical, tanto derecho como izquierdo, inhibe la respuesta del TNF en el modelo de isquemia- reperfusión (figura 2).

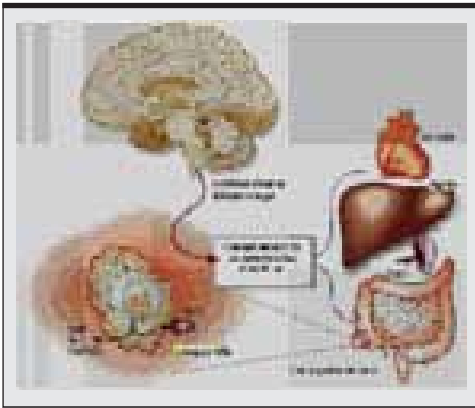


Figura 2. Vía antiinflamatoria colinérgica. La actividad eferente del nervio vago lleva a la liberación de acetilcolina (ACh) en los órganos del sistema reticuloendotelial. La ACh interactúa con el receptor nicotínico [α]-bungarotoxina del macrófago, inhibiendo la liberación de TNF, IL-1, HMGB1 y otras citoquinas. (Modificado de “The inflammatory reflex”. Nature, 2002).

La conexión molecular entre el sistema colinérgico y el sistema inmunológico innato, radica en el receptor nicotínico de acetil colina [α]-bungarotoxina, localizado en el macrófago. La exposición de macrófagos humanos a la acetil colina, inhibe la liberación de TNF, IL-1 y IL-18 en respuesta a la endotoxina. Igualmente la interacción entre el receptor colinérgico del macrófago y su ligando, inhibe la síntesis de citoquinas pro inflamatorias, pero no de citoquinas antiinflamatorias (como IL-10)

Los monocitos son refractarios a los efectos inhibitorios de la acetil colina, y sólo las concentraciones suprafisiológicas pueden llevar a inhibición de la síntesis de citoquinas. La estimulación de la activación eferente del nervio vago, se asocia a la disminución de la frecuencia cardíaca, inducción de motilidad gástrica, dilatación arteriolar y constricción pupilar. De un modo simplista, existen razones para las ventajas del sistema antiinflamatorio central. La vía antiinflamatoria de difusión, que incluye los glucocorticoides, citoquinas antiinflamatorias y otros mediadores humorales, es lenta, no integrada y dependiente de gradientes de concentración. En contraste, la vía antiinflamatoria colinérgica es específica, rápida, y localiza los tejidos donde la invasión y la lesión está ocurriendo

Un aspecto importante del control neural en las funciones biológicas radica en su corta duración: posterior a un corto período refractario, las células reasumen su función y esto permite que la célula inmune tenga la capacidad necesaria para reasumir sus funciones en caso de persistir la lesión o infección.

El sistema nervioso central recibe información a través de rutas humorales y neurales. La inervación sensitiva de los órganos inmunes a través de fibras del nervio vago, así mismo por otras vías de dolor, provee información sobre el estado de cambios o lesiones en los diferentes

compartimientos del cuerpo humano. De manera importante, estas vías sensitivo-neuro-inflamatorias, pueden funcionar como detectores de alta sensibilidad capaces de activar la respuesta contra-regulatoria, aún en casos donde la cascada inflamatoria no se encuentre muy amplificadas. La vía aferente vagal es activada por bajas dosis de endotoxina o IL-1, pero altas dosis activan directamente la respuesta termogénica a través de rutas neurohumorales.

Los estudios electrofisiológicos indican que las señales del nervio vago pueden ser activadas por el TNF, otras citoquinas, mecanoreceptores, quemoreceptores, sensores de temperatura y osmolaridad. La información sensitivo somática está organizada en forma somatotópica en el SNC, es así como la información sensitiva de un sitio periférico discreto es localizada en forma precisa en las fibras ascendentes y el cerebro. Es por ello que la información derivada de la inflamación y su estimulación sensitiva pueden ser procesadas en forma diferenciada en el cerebro, dependiendo de la localización y la naturaleza de la señal sensitiva.

Implicaciones del reflejo inflamatorio

A medida que se avanza en el conocimiento del reflejo inflamatorio y la vía colinérgica antiinflamatoria, se ha causado mayor interés en el estudio de nuevas vías fisiológicas y sus implicaciones terapéuticas. Por ejemplo, es posible la activación de mecanismos neuro anti-inflamatorios usando pequeñas moléculas que inician las señales en los componentes proximales de las vías al SNC, moléculas que podrían ser utilizadas como agentes terapéuticos anti-inflamatorios, en forma paralela al conocimiento derivado del efecto vagal inhibitorio de la producción de TNF podría facilitar el desarrollo de terapias farmacológicas “estimulantes del nervio vago”.

Conclusión

Los avances en el conocimiento de la cascada inflamatoria y su interacción con las diferentes patologías neurológicas, en especial en el estudio de la encefalopatía séptica llevará en los próximos años a una serie de eventos y terapias dirigidas que permitan optimizar el tratamiento y pronóstico del paciente neurocrítico. En el momento actual, existe una importante corriente mundial para la identificación temprana de la sepsis, que junto con los nuevos marcadores, terapias, seguimientos (potenciales evocados somatosensoriales en la encefalopatía séptica), y del conocimiento más profundo de las vías antiinflamatorias neurales y sus implicaciones clínicas, podrían lograr en algo equilibrar la balanza, que ha sido desfavorable en el transcurso del tiempo.

Lecturas recomendadas

- **Abraham E.** Nuclear factor [kappa]B and its role in sepsis-associated organ failure. *J Infect Dis* 2003; 187 (Suppl):S364-S369.
- **Anderson MF, Blomstrand F, Blomstrand C, Eriksson PS, Nilsson M.** Astrocytes and Stroke: Networking for Survival?. *Neurochemical Research* 2003;28(2):293-305
- **Borovikova LV, et al.** Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405: 458-462.
- **Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, et al.** Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1989; 17: 399-403.
- **Cohen J.** The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420:885-891.
- **Deich E, Vincent JL, Windsor A.** Sepsis and Multiple Organ Dysfunction: A Multidisciplinary Approach. London: WB Sanders; 2002.
- **Goris RJA.** Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med* 1990; 16: S192-S196.
- **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003; 348:138-150.
- **Janzer RC, Raff MC.** Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature*1997; 325, 253-257.
- **Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Banks WA** Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res* 1999; 848:96-100.
- **Kyra J, Becker.** Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke. *Current Opinion In Neurology* 2001, 14: 349-353.
- **Levy M, Fink MP, Marshall JC, et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.

Intensive Care Med 2003; 29:530-538.

- **Maekawa T, Fujii y Sadamitsu D, Yokoya K, Soejima T, Ishikawa T, et al.** Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med* 1991; 9, 139–143.
- **Marik PE, Varone J.** The management of sepsis: A practical review. *Intensive Care Med* 1998; 13:229.
- **Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al.** Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable. *Crit Care Med* 2003; 31:1560-1567.
- **Matot I, Sprung CL.** Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001; 27:S3–S9.
- **O'Meara ES, Kukull WA, Sheppard L, et al.** Head injury and risk of Alzheimer's disease by apolipoprotein E genotype. *Am J Epidemiol* 1997;146:373-384.
- **Plata-Salaman CR.** Brain cytokines and disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2002;14(6):262–278.