

Bases moleculares de la sepsis

Molecular Basis for sepsis

Dr. Deybis Sánchez Miranda

Hospital Provincial Pediátrico. Eduardo Agramonte Piña. Camaguey, Cuba.

RESUMEN

La sepsis es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente crítico. El síndrome de sepsis está caracterizado por un número de síntomas y signos, que incluyen la fiebre o la hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquicardia y taquipnea; es un proceso extremadamente complejo que conduce al fallo múltiple de órganos y a la muerte. Actualmente, la sepsis se considera como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, debido a la infección por microorganismos, la terapia estándar para los pacientes con sepsis incluye antibióticos, en combinación con medidas de soporte agresivo. Como resultado de avances recientes en el campo de la inmunología y en conjunto con un mejor entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, nuevos métodos de tratamiento han sido desarrollados, como el uso de anticuerpos contra la endotoxina y otros mediadores de la sepsis, tales como citoquinas (TNF, IL-1) y drogas contra mediadores no citoquinas (PAF, leucotrienos, prostaglandina). A pesar del tratamiento agresivo, esta enfermedad aún representa un problema de salud mayor y produce substancial morbilidad y mortalidad. Por todo lo anterior es que se decidió realizar la presente revisión bibliográfica.

DeCS: SEPSIS; SISTEMA INMUNE.

ABSTRACT

Not only is sepsis a major cause for morbidity but also the main cause for mortality in the patient under a critical condition. Septic shock is characterized by a number of symptoms and signs that include fever or hypothermia, leucocytosis or leucopenia, tachycardia and tachypnea. It is an extremely complex process that leads to multiple failures of organs and to death. At present, septic shock is considered to be a syndrome of systemic inflammatory response due to infection through microorganisms. Standard therapy for the sepsis patient includes antibiotics together with aggressive back-up measures. Recent advancements in the field of immunology in conjunction with a better understanding of the physiopathology of sepsis have resulted in new treatments such as the use of antibodies against endotoxine and other mediators of sepsis, such as cytokines (TNF2 IL-1) and drugs against noncytokine mediators. Despite aggressive treatment, septic shock still represents a major health care problem and causes substantial morbidity and mortality.

DeCS: SEPSIS; IMMUNE SYSTEM.

DESARROLLO

La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica frente a una infección;¹⁻³ la enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadíos progresivos de un mismo proceso, que pueden generar una respuesta inflamatoria generalizada en órganos distantes, lo que acarrea graves complicaciones e incluso la muerte.⁴⁻⁵

Entre los sitios más comunes de infección tenemos a los pulmones, el abdomen, el tracto urinario y el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, hay un 20-30 % donde la infección se produce en sitios indeterminados.

Patofisiología molecular y celular de la sepsis:^{6, 7}

Está en relación con la intensidad de la respuesta que el organismo desarrolla frente a agentes foráneos, de esta forma actúan los elementos antigénicos como detonadores de la respuesta inmune, materializándose a nivel celular, existiendo para cada estímulo

un determinado receptor de membrana, que activará el sistema enzimático correspondiente.

Detonantes:

El lipopolisacárido de los gérmenes gramnegativos es el más conocido de todos los elementos antigénicos de los agentes patógenos, componente vital de la pared celular de dichas bacterias. Capaz de inducir la producción de interleuquina-1, factor de necrosis tumoral (FNT), prostaglandinas (PG), interferón, inhibidor del plasminógeno y factor tisular de adhesión.⁸ Está compuesto por tres zonas fundamentales AgO o AG somático, una zona intermedia que conecta la primera con la región 3: lípido A, responsable del nivel de la respuesta.

- Peptidoglicano: se relaciona con la citotoxicidad y el edema cerebral.
- Ácidos lipoteicoico y murámico: característicos de los gérmenes gramn positivos, presentan un alto poder inductor de los mediadores proinflamatorios. La muramina es productora de una marcada somnolencia por la similitud con los mediadores del sueño.

Mediadores:

- Citoquinas: glicoproteína de bajo peso molecular, incluye a INF, FNT, IL, factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias y quimoquinas. Las citoquinas presentan funciones inmunológicas, inflamatorias, hematopoyéticas, además de participar en la reparación-remodelación celular. Se clasifican en proinflamatorias (FNT, IL1, 6,8), actúan en las primeras 4-6h donde brindan los primeros indicadores de infección. Las citoquinas antiinflamatorias (IL4, 10, 13, antagonista de IL, receptores de FNT y FC de linfocitos T) controlan la hiperproducción de citoquinas, tratando de controlar la respuesta inflamatoria excesiva.

- Óxido nítrico: es una especie reactiva del oxígeno, regulado por la enzima óxido nítrico sintetasa isomorfa constitutiva, su mecanismo es a nivel del endotelio vascular, regula el tono, inhibe la agregación plaquetaria, regula la adherencia leucocitaria. Al liberarse bajo condiciones de estrés generan intensa vasodilatación e hipertensión secundaria.⁹

- Sistema de complemento: se activa por la vía clásica a través de los complejos Ag-Ac, y por vía alternativa por medio de la acción de anticuerpos o fracciones antigénicas aisladas. Producen daño vascular tanto por las fracciones anafilotóxicas, como por la activación secundaria de neutrófilos.¹⁰

- Moléculas de adhesión: proteínas de diversos orígenes, receptores de membrana. Hay varios tipos: integrinas, cadherinas, selectinas, adhesinas (VCAM, ICAM), y también las inmunoglobulinas. Dentro de sus funciones se encuentran, cicatrización, neoformación, inflamación, estructuras tisulares. Ante la sepsis se produce una expresión exagerada de estas moléculas, ocurriendo la adhesión celular y sustancias mediadoras de daño en diversos tejidos, sobre todo en el endotelio.¹¹
- Fosfolipasa A: presenta un papel antioxidante terciario en la homeostasis, pero en presencia de sepsis se inicia una hidrólisis de los fosfolípidos de membrana, lesiona células, provoca estrés oxidativo, lo que daña los hematíes y produce secundariamente efectos deletéreos por la producción de sustancias como lisofosfátidos y otras sustancias derivadas de los fosfolípidos, trae como consecuencia dos tipos de sustratos, el ácido araquidónico y la glicerofosfolina, se obtienen lipoxinas, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y factor de activación plaquetaria.¹²
- Sistema bradiquininas: péptidos proinflamatorios que se activan durante la sepsis por acción de enzimas leucocitarias, como las proteasas, los cuales provocan el endotelio, hipotensión, activación de la cascada de la coagulación y liberación de citoquinas.

Papel del neutrófilo en la infección:¹³

Los neutrófilos constan de dos grupos de mecanismos defensivos. Los independientes del oxígeno, representados por la proteína incrementadora de la permeabilidad, lisozima, catepsinas, proteasas, proteínas catiónicas, ácido fosfatasa, defensinas y otras, y los dependientes del oxígeno destacándose los radicales libres.

La activación de los neutrófilos ocurre por la acción de:

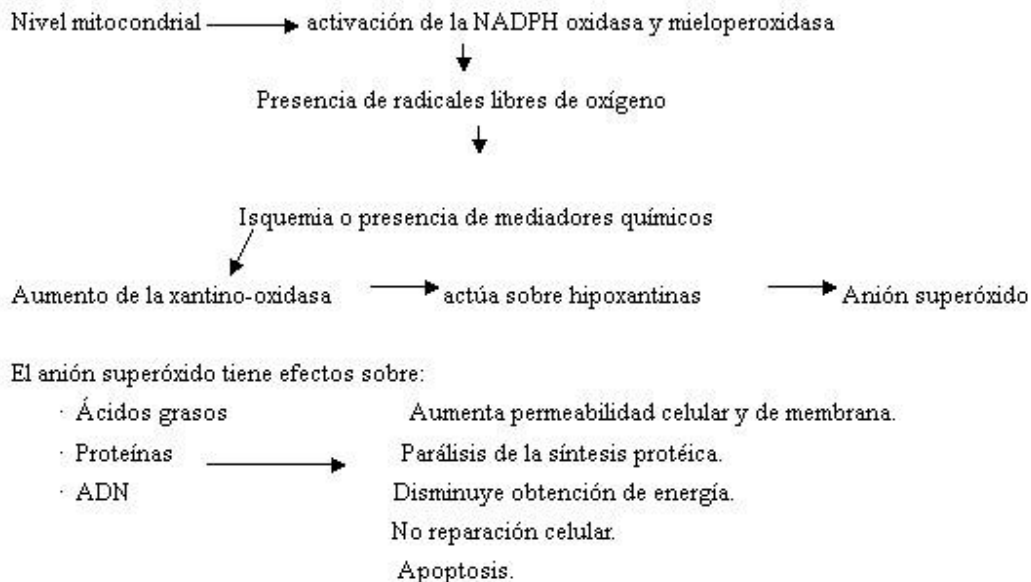
- Péptidos bacterianos.
- Fracción C5 activada del complemento.
- IL8.
- Lipoperóxidos.
- LTB4.
- Opsoninas.

Una vez activado el neutrófilo, se desencadena un mecanismo no dependiente del oxígeno con activación de las enzimas lisosimas, catepsinas y proteasas, que por un lado causan daño al endotelio y por otro lado inducen a la formación de las endotelinas, las bradiquininas, las angiotensinas y la xantina-oxidasa, además activan a las:¹⁴

- Proteínas catiónicas: presentan función microbicidas, citotóxicas, formadoras de radicales libres.

- Sustancias quimiotácticas.
- Regulación actividad linfocitaria.
- No reparación celularapoptosis.

Mecanismo dependientes del oxígeno:



Alteraciones hemodinámicas: ¹⁵⁻¹⁸

Como expresión de la sepsis se desarrolla la hipotensión y el shock. Estas complicaciones resultan de la pérdida del tono vascular de la musculatura lisa celular de la arteriola y de la integridad vascular con la consiguiente hiperpermeabilidad del endotelio capilar, daño y salida de un trasudado del volumen intravascular hacia los tejidos. El grado del insulto ocasionado y la compensación fisiológica determina la clínica del paciente. Por la pérdida del tono vascular y la movilización del volumen se incrementa el gasto cardíaco a expensa de la contracción. Dicha respuesta da surgimiento a la febrícula, el flush, taquicardia, ocasionando el Shock caliente. Además se reduce el retorno venoso y por ende ocurre fallo circulatorio, dado por el fallo de la precarga y la disfunción miocárdica. La hipotensión profunda y la vasoconstricción periférica ocasionarán el shock frío.

La desregulación del tono vascular en la sepsis, contribuye a la acción del óxido nítrico, el lipopolisacárido y las citoquinas inflamatorias (TNF, IL-1, Interferón gamma) que actúan sinérgicamente a nivel del endotelio celular y regulan la expresión del óxido nítrico sintetasa, donde el óxido nítrico actuará sobre el músculo liso vascular, produce

el GMP cíclico, con la consiguiente relajación de la musculatura lisa y disminución del tono vascular. La inhibición del óxido nítrico sintetasa produce efectos detrimentales sobre la hemodinámica pulmonar, incrementa la trombosis microvascular hepática y por ende disminuye la sobrevida.¹⁹

Alteraciones del metabolismo del oxígeno: ²⁰

Las alteraciones se producen a nivel tisular donde se aprecia un defecto en el uso del O₂. Se han propuesto varios mecanismos, el shunt microvascular a nivel capilar ha sido implicado, el cual tiene efecto directo sobre las citoquinas inflamatorias a nivel mitocondrial. En estudios recientes se observa una diferencia entre el oxígeno liberado sistémicamente y el liberado por tejidos específicos. El flujo sanguíneo se redistribuye en la sepsis, lo que favorece la irrigación sanguínea al corazón, cerebro, músculos esqueléticos a expensa de riñón y lecho esplácnico, existe defecto también a nivel de transporte de oxígeno, en específico a nivel de los tejidos.²¹ La hipoperfusión se hará mayor cada vez en los tejidos hasta observarse un área necrótica, potencializa así la fisiología sistémica de la sepsis, desarrollándose el fallo orgánico.

Alteraciones endocrino-metabólicas: ^{22, 23}

En la sepsis existe hipermetabolismo, el cual se caracteriza por un catabolismo proteico persistente, gluconeogénesis, lipólisis, resistencia a la insulina, y desviación de la síntesis protéica hepática desde la albúmina hacia los productos de la fase aguda. Se pierde la masa muscular, irreversible al soporte nutricional. La restauración del balance nitrogenado se obtiene por el soporte de la síntesis protéica visceral con nutrición suplementaria. La movilización de la masa corporal se apoya en el pool de sustrato de aminoácidos que serán largamente utilizados en la gluconeogénesis u oxidación de la energía, una pequeña cantidad de dicho pool de aminoácidos estará disponible para la síntesis de proteínas, en la fase aguda protéica, para la generación de leucocitos y saneamiento de las heridas. Dicha función se perderá cuando ocurra fallo del soporte nutricional que no satisfaga los requerimientos en el estado hipermetabólico de la sepsis. Además habrá disfunción lipídica, glucídica, tiroidea, anemia y leucocitosis. Aparecerá disminución de la síntesis de albúmina, de la actividad de la lipasa, disminuirán las lipoproteínas y los niveles de zinc y hierro. En fin es una etapa donde el organismo realiza un ajuste endocrino-metabólico para prepararse para el estrés.

Coagulación: ^{24, 25}

El sistema de la coagulación se activa por productos bacterianos y por mediadores de la inflamación, por ende los cambios inducidos por las endotoxinas cambiarán las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante, se conoce que la activación del sistema de la coagulación y la coagulación microvascular son partes de la respuesta del huésped a la infección. Los pacientes con sepsis severa presentan con relativa frecuencia trombocitopenia y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina (D-dímero), por otro lado las citoquinas proinflamatorias incrementan la expresión del factor tisular sobre la superficie de las células endoteliales y los monocitos, inhibe la expresión del receptor de protC y la trombomodulina, de esta manera bloquea la activación de la vía anticoagulante de la proteína C. Las citoquinas reducen la expresión del activador del plasminógeno y produce liberación intensa del inhibidor de este activador.

Los neutrófilos activados durante la inflamación producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye a la ATIII y a la trombomodulina, y de esta manera disminuyen los anticoagulantes naturales. La proteína C regula al factor tisular de la coagulación. Todos contribuyen a la aparición del estado procoagulante que se observa en la respuesta inflamatoria donde habrá consumo de los factores de la coagulación, lo que provoca un desbalance entre la coagulación y la inflamación.

La activación de la cascada de la coagulación acelera la respuesta inflamatoria aguda, así la enzima trombina que participa en la inflamación como mediador, induce la regulación de los mediadores del proceso de pasaje del neutrófilo a los tejidos, E-selectina y P-selectina, induciendo por defecto la activación de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales, además puede contribuir a la disfunción vascular y adhesión leucocitaria, así el depósito de fibrina generará microtrombos y por consiguiente isquemia tisular.

Implicación de la sepsis: ^{26, 27}

Bajo condiciones fisiológicas normales el hígado y la médula ósea entre otros órganos, producen constantemente factores procoagulantes, anticoagulantes y proteínas, ya en la sepsis los factores de la coagulación no son sintetizados a nivel normal hepático, los monocitos se incrementan reduciendo el factor tisular en la superficie celular, dichos cambios sistémicos darán alteración en la hemostasia. Los patógenos infectan las células endoteliales, inducen vasculitis, cascada citoquinal, alteran la función celular

endotelial, cambios en el tono vasomotor y en la hemostasia, brindan un estado de hipercoagulabilidad que representa un desorden sistémico.

Activación de monocitos y células endoteliales: ^{28, 29}

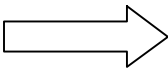
El lipopolisacárido (LPS) es captado por albúmina, transferrina, fracciones C1, C3, proteína ligadora del lipopolisacárido (PLL), proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (PBIP). El LPS y la proteína ligadora del lipopolisacárido se unen en el torrente sanguíneo, estos se ligan al receptor CD14 soluble o de la pared de los monocitos, creándose un complejo: LPS+PLL+CD14 que realiza inducción de la respuesta a nivel celular, segregan mediadores proinflamatorios y contrarreguladores. Si se hace sistémica la respuesta para tratar de modularla el organismo segrega catecolaminas y corticoesteroides, que no siempre logran el efecto deseado. Mantener el equilibrio es preciso, pues decide el pronóstico y calidad de la vida.

Etapas de la respuesta en la sepsis: ³⁰⁻³²

Etapas I: tormenta citoquinal (primeras 20h):

- Activación de las células inmunes
- Liberación de mediadores
- Agotamiento de receptores
- Disfunción transitoria

Etapas II (21h o más):

Radicales libres		establecen daño celular
Enzimas proteolíticas		lesión histológica + disfunción orgánica

Manifestaciones de la respuesta:

1. Injuria endotelial

Normal	Activado
Barrera intacta	permeable
Anticoagulación	procoagulación
Equilibrio vasodilat/vasocont	desequil. vasodil/vasocont.
Mínima expresión de molécula de adhesión	máxima expresión de MA
Mediadores lipídicos vasoprotectores	med. Lipíd. Vasoactivos
Síntesis mínima de citoquinas	síntesis secundaria
Citoquinas	

2. Disfunción metabólica³³

- Mal uso de sustrato
- Mal uso de O₂
- Disfunción glucídica
- Proteólisis
- Hipercatabolia

3. Miocardiopatía: presencia de los mediadores químicos (FNT, citoquinas), es muy agresivo sobre células miocárdicas y provoca disfunción, disminución de la contractilidad y de la fracción de eyección por lesión de los sistemas enzimáticos de las células miocárdicas.

4. Encefalopatía y nefropatía: todo lo que ocurre es el resultado del daño vascular.

5. Hipercoagulabilidad: depende de la lesión vascular, de los mediadores, factor activación plaquetario y distorsión entre anticoagulación y procoagulación.

6. Deuda de oxígeno

Alteraciones de membrana.

Alteraciones enzimáticas intracelulares que producen afectación de la entrada y metabolismo de oxígeno: aumento de las necesidades del oxígeno, daño endotelial, daño miocárdico y anemia.

Todo lo anterior depende entre disponibilidad y consumo de oxígeno, aumentan su punto crítico, metabolismo anaeróbico y por ende lactacidemia.

La presente revisión trató un tema complejo a la luz de los conocimientos actuales, se realizó con la intención de mostrar un lenguaje sencillo y didáctico que permita mejor comprensión y contribuya a un adecuado tratamiento del paciente en estado séptico que es nuestra principal razón de trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*.1992;101:1644-1655.
2. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; (suppl 27):3-9.
3. Greg S, Martin MD. Current Management Strategies for Severe Sepsis and Septic Shock. Nueva York: CHEST; 2001.p45.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303-10.
5. Martin GS, Mannino DM, Moss M. How is sepsis changing in the US? *Chest*. 2001; 120: 57.
6. Noble KA. Inflammation II: sepsis. *J Perianesth Nurs*.2005; 20(2):135-40.
7. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Intraperitoneal Cytokine Productions and Their Relationship to Peritoneal Sepsis and Systemic Sepsis and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar; 22(8):45-9.
8. Shapiro NI, Howell M, Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad Emerg Med*. 2005; 12(4):352-9.
9. Borutaite V, Moncada S, Brown GC. Nitric oxide from inducible nitric oxide synthase sensitizes the inflamed aorta to hypoxic damage via respiratory inhibition. *Shock*. 2005; 23(4):319-323.
10. Valencia G, Sarma JV, Younger JG. Complement C5 and Early Oxygen Kinetics during Murine Sepsis.*Acad Emerg Med* 2005; 12(4):275-81.
11. Martin EL, McCaig LA, Moyer BZ, Pape MC, Leco KJ, Lewis JF, et al. Differential response of TIMP-3 null mice to the lung insults of sepsis, mechanical ventilation and hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Apr; 15(2)42-6.
12. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med*. 2005; 26(1):1-9.
13. Panacek E, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Teoh L. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the MONARCS trial. *Chest*. 2000;118:88.
14. Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2005; 115(4):937-41.

15. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005; 23(4):298-304.
16. Dreyfuss D, Ricard JD. Acute lung injury and bacterial infection. *Clin Chest Med*. 2005; 26(1):105-12.
17. Beutz MA, Abraham E. Community-acquired pneumonia and sepsis. *Clin Chest Med*. 2005; 26(1):19-28.
18. Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, Platt JL. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. *Surgery*. 2005; 137(4):393-5.
19. Salinas L J, Fica C A. Immunoglobulins in sepsis and septic shock. *Rev Chilena Infectol*. 2005; 22(1):21-31.
20. Croner RS, Kulu Y, Hoerer E, Peters V, Schmidt-Mader B, Schemmer P, Herfarth C, Klar E. Intravenous glycine after cecal ligation and puncture has no effect on impaired hepatic microperfusion, leukocyte adhesion, and mortality in septic rats. *Microvasc Res*. 2005; 69(1-2):71-8.
21. Tibby SM. Paediatric sepsis and multiple organ failure. *Hosp Med*. 2005; 66(3):152-7.
22. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department?. *Emerg Med J*. 2005; 22(4):256-9.
23. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000; 283:1038-1045.
24. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28:451-457.
25. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A. Changes of the hemostatic network in critically ill patients: is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000; 28:445-450.
26. Liu XL, Du B, Pan JQ, Xu Y, Hua BL. Role of procalcitonin in the differentiation and surveillance of systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2005; 27(1):48-52.
27. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin*. 2005;21(2):211-22.
28. Guo RF, Ward PA. Role of c5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23:821-52.

29. Anel R, Kumar A. Human endotoxemia and human sepsis: limits to the model. Crit Care. 2005;9(2):151-2.
30. Alves-Filho JC. Toll-like receptors on platelets: the key for disseminated intravascular coagulation in sepsis? Thromb Res. 2005; 115(6):537-8.
31. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.
32. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med. 2000; 28:2729-2732.
33. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2000; 272:872-876.

Recibido: 5 de abril de 2004

Aceptado: 20 de mayo de 2004

Dr. José Raúl Sánchez Aguilar. Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica. Hospital Provincial Pediátrico. Eduardo Agramonte Piña. Camaguey.