

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

ESTRÉS OXIDATIVO Y SEPSIS

Dra. Hilev Larrondo Muguercía y Dr. David León Pérez

RESUMEN

La sepsis hoy por hoy continúa siendo un problema de salud, y la morbilidad y mortalidad no han variado a pesar de la introducción de nuevos avances tecnológicos tanto diagnósticos como terapéuticos. En las últimas décadas ha existido una verdadera eclosión en la investigación relativa al papel de los radicales libres y su vinculación con las enfermedades. En el proceso de la sepsis como fenómeno inflamatorio, los órganos y sistemas de órganos que participan no escapan a la acción de los radicales libres; de ahí la necesidad de conocer cómo se involucran los radicales libres en el mecanismo fisiopatológico de esta.

Descriptores DeCS: SEPSIS/quimioterapia; RADICALES LIBRES; ESTRES OXIDATIVO; ANTIOXIDANTES/ uso terapéutico.

La sepsis continúa siendo un problema de salud al nivel mundial, en los últimos 30 años su morbilidad y mortalidad no han variado, incluso hay autores que insisten en afirmar que se ha incrementado a pesar de la introducción de nuevas alternativas terapéuticas.^{1,2} En los EE.UU. se reportan 19 000 muertes anuales que tienen como causa directa de muerte a la sepsis y 58 000 muertes por sepsis como causa indirecta.³ Las estadísticas en Cuba de 1997 reportaron 6 071 pacientes infectados de un total de 67 878 egresos.⁴

Existen varios factores que están relacionados con el incremento de la morbilidad y mortalidad por sepsis, entre los que se cuentan: el envejecimiento de la población, el uso creciente de procedimientos invasivos, el

incremento de la tasa de supervivencia de enfermedades debilitantes y el aumento de la resistencia bacteriana que está ligada al uso indiscriminado de antimicrobianos.⁵

La visión de la sepsis ha variado con el decursar del siglo, y en 1991 en EE.UU., en un importante congreso realizado en Chicago por la Sociedad Americana de médicos del tórax y la Sociedad de Medicina Crítica, se definieron y unificaron los criterios sobre sepsis, y se dio un vuelco a muchas concepciones que hasta ese momento se tenían al respecto.¹

La sepsis es un proceso inflamatorio que comienza por la fase de infección, si no se trata a tiempo puede progresar a etapas más graves y producir en el paciente una falla múltiple de órganos y la muer-

te.^{6,7} El tratamiento tiene que ser oportuno y enérgico, tener presente siempre que este no se limita a la utilización de antimicrobianos, sino que además abarca otras alternativas terapéuticas dirigidas a atenuar los efectos de los múltiples mediadores de la inflamación que se liberan y entre los que se señalan a los radicales libres (RL).^{1,8-11}

Las fuentes principales de RL en la sepsis son: el sistema monocito/macrófago, los polimorfonucleares (PMN) y las células del endotelio vascular.^{2,6,8,12}

Teniendo como punto de partida la activación de los macrófagos por el estímulo séptico, se liberan entre otros mediadores los RL, que por un lado van a activar al endotelio vascular y por otro van a estimular a los primeros PMN, que son quimioatraídos al sitio en cuestión. Por su parte, el endotelio vascular libera factor activador de plaquetas e interleucina-8, que también tienen la función de estimular a los PMN. A partir de este instante, los PMN son atraídos en oleadas, y comienzan a liberar radical superóxido que va a perpetuar esta reacción, y la autoamplifica.

El gran número de PMN que se adhieren y se agregan en la microcirculación es consecuencia de la liberación excesiva de radical superóxido. Y justamente en esto radica su poder bactericida.^{13,14} La consecuencia final de este complejo proceso es

un bloqueo de la microcirculación por la agregación de leucocitos, eritrocitos y plaquetas que provocan fenómenos de edema, hemorragia, trombosis con paro microcirculatorio, daño mitocondrial, disminución de la producción de radicales de alta energía, daño celular y por último muerte.^{3,15}

No se puede hablar de RL en la sepsis sin comentar lo relativo al uso de antioxidantes. Los más ensayados y utilizados son el alfa tocoferol (vitamina E) -importante lípido soluble- y la vitamina C, poderoso donador de electrones, que reacciona con el radical superóxido, el peróxido y el hidroxilo.¹⁶⁻¹⁸ En relación con la vitamina C, existe gran polémica, pues los estudios experimentales y en humanos señalan que, aunque tiene efecto antioxidante, en presencia de iones de hierro puede tener efecto pro-oxidante.¹⁶⁻¹⁸ En la actualidad este tema es objeto de controversia, en el cual queda mucho por decir, pues es necesario puntualizar las dosis, vías de administración y la fase de la sepsis donde sería más conveniente su utilización,¹⁹ entre otros. Al parecer no queda duda de que los antioxidantes pueden convertirse en una terapéutica alternativa muy importante, que permitirá limitar la gran avalancha de RL que se produce en la sepsis. Por lo tanto, actuarían inmunomodulando la respuesta inflamatoria sistémica.

SUMMARY

At present sepsis is still a health problem and morbidity and mortality have not changed in spite of the introduction of new diagnostic and therapeutic technological advances. During the last decades there has been a real development in the research related to the role of free radicals and their linking with diseases. In the process of sepsis as an inflammatory phenomenon, the organs and systems of organs that take part in it do not escape from the action of free radicals and that's why it is necessary to know how the free radicals involve themselves in its physiopathological mechanism.

Subject headings: SEPSIS/drug therapy; FREE RADICALS; OXIDATIVE STRESS; ANTIOXIDANTS/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amaya Tapia G. Sepsis: nuevos conceptos y terapéutica actual. Rev Iberlat C Int 1994;3(4):173-84.
2. Galley HF, Davies NJ, Webster NR: Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. Crit Care Med 1996;10:1649-53.
3. Delattre J, Bonnefont-Rousselot D. Oxidative stress, free radicals and aging. Biotech Lab Int 1998;3(2):21-3.
4. Anuario Estadístico del MINSAP 1997.
5. Bossin K. Prediction of mortality in febrile medical patients: how useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? Chest 1998;13(6):1533-41.
6. Molnar RG, Wang P, Chaudry IH. Does neutrophil-mediated oxidative stress play any significant role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis? J Surg Res 1998;80(1):75-9.
7. Kantrow SP. Oxidative metabolism in rats hepatocytes and mitochondria during sepsis. Arch Biochem Biophys 1997; 345(2):278-88.
8. Ketteler M. Nitric oxide in sepsis syndrome: potential treatment of septic shock by nitric oxide synthase antagonists. Kidney Int Suppl 1998;64:27-30.
9. Ray G. Status of antioxidant and other biochemical abnormalities in children with dengue fever. J Trop. Pediatr 1999;45(1):4-7.
10. Gartner R, Angstwurm MW, Schottdorf J. Selenium administration in sepsis patients. Med Klin 1997;1592(3):12-4.
11. Hirata K. Recent advances and treatment of sepsis. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1996;97(12):1072-8.
12. D'Mello RA, Langford PR, Kroll JS. Role of bacterial Mn-cofactored superoxide dismutase in oxidative stress responses, nasopharyngeal colonization, and sustained bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* type b. Infect Immun 1997;7:2000-6.
13. Demple B. Radical ideas: genetic response to oxidative stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;26(1):64-8.
14. Tsukahara Y. Expression of inducible nitric oxide synthase in circulating neutrophils of systemic inflammatory Response Syndrome and septic patients. World J Surg 1998;22(8):771-7.
15. Novelli GP. Role of free radicals in septic shock. J Physiol Pharmacol 1997;48(4):517-27.
16. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: Effect of ascorbate loading. Free Radic Biol Med 1996;20(1):139-43.
17. Bulger EM. Enteral vitamin E supplementation inhibits the cytokine response to endotoxin. Arch Surg 1997;132(12):1337-41.
18. Johnson L. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight. 1500 grams or less. Pediatrics 1985;75(4):619-38.
19. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. Free Radic Biol Med 1996;20(1)139-43.

Recibido: 3 de abril del 2000. Aprobado: 27 de mayo del 2000.

Dra. *Hilev Larrondo Muguercía*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono 57-6043, 57-6024.