



CARRERA: MEDICINA HUMANA

MATERIA: INFECTOLOGÍA

**RESUMEN "Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores
inflamatorios de difícil manejo terapéutico"**

VIVIANA EDIITH ROJAS TORRES

6° SEMETR

DEFINICIONES DE SEPSIS Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA SEPSIS

Septicemia Conjunto de situaciones clínicas en las que se encuentran microorganismos en la sangre. Respuesta inflamatoria sistémica a diversos estímulos.

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Sepsis con hipotensión, a pesar de la adecuada resucitación con

CONSENSO EUROPEO SOBRE SEPSIS

La sepsis es un fenómeno que comienza con la infección protagonizada por un microorganismo que invade al huésped atravesando sus barreras epiteliales. Sin embargo, con la introducción paulatina de los antibióticos de amplio espectro los microorganismos gramnegativos fueron protagonizando la mayoría de las infecciones causantes de sepsis.

En el momento actual, por la aparición de cepas de estafilococos resistentes a antibióticos, la incidencia de sepsis causada por ambos tipos de gérmenes parece haberse igualado en la mayoría de los hospitales. La sepsis y el shock séptico, por último, también pueden ser causados por virus, hongos, Rickettsias, protozoos o metazoos. Si la respuesta inflamatoria del huésped es adecuada la infección se controla y los microorganismos o sus toxinas son eliminados o neutralizados. Sin embargo, si la respuesta es localmente insuficiente, ésta se perpetua por mecanismos moleculares que la tornan excesiva o incontrolada y acaban afectándose órganos distantes del foco infeccioso inicial.

Pronto se comprobó que, de forma simultánea, en esta respuesta orgánica también se producían citoquinas antiinflamatorias, antagonistas de citoquinas. Consecuentemente, es importante acabar desterrando ide-as pasadas

que concebían la presencia de los microorganismos en la sangre como la principal causante de la morbimortalidad en la sepsis. Hoy día se sabe que la infección por sí misma no es la causa de las repercusiones sistémicas, sino que es la propia respuesta del organismo a la infección la que origina la mayoría de los problemas del paciente. Cuando se produce una excesiva cantidad de mediadores proinflamatorios que apocan la respuesta antiinflamatoria el resultado sería una progresiva respuesta inflamatoria sistémica con fracaso multiorgánico.

Por el contrario, una respuesta antiinflamatoria excesiva causaría inmunosupresión, que también sería considerada causa de fallo multiorgánico. Estudiaremos a continuación, y de forma detallada, los diferentes mediadores, exógenos y endógenos, implicados en los mecanismos fisiopatogénicos de la sepsis y el shock séptico.

MEDIADORES

EXÓGENOS

Cuando la endotoxina es inyectada en animales de experimentación, provoca un estado muy parecido al del shock séptico, con hipotensión y disfunción orgánica. Más detalladamente, el LPS se puede unir a varias moléculas de superficie de células de mamíferos, pero la única proteína de unión que le permite efectuar una señal funcional patológica en las células es CD14 que se expresa en monocitos, macrófagos, granulocitos y con menor intensidad en linfocitos B. En el plasma, el LPS puede unirse a proteínas como la proteína enlazante de LPS, formando un complejo que favorece y aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS. Las quinasas activadas modulan la expresión genética de la célula incrementando, en este caso, los niveles de ARN mensajero que codifican proteínas tales como las citoquinas, receptores de citoquinas, moléculas de adhesión, proteínas de fase aguda, factor tisular o la enzima sintasa NO inducible .

Es decir, como resultado final se obtiene la liberación de mediadores que activan, intensifican y perpetúan la respuesta inflamatoria que de esta forma, puede

volverse

incontrolada.

Además de activar a monocitos, granulocitos y linfocitos

B, LPS también estimula células CD14 negativas, como son las células endoteliales y los fibroblastos. Las exotoxinas de ambos pertenecen al grupo de los superantígenos, dotados de una gran capacidad de estimulación del sistema inmunitario induciendo una importante proliferación no específica de linfocitos T y producción de citoquinas.

MEDIADORES

ENDÓGENOS

Así mismo C5a es una potente quimio atrayente estimulando la migración, adherencia y agregación de las células polimorfo- nucleares con lo que potencia a los neutrófilos en su lesión oxidativa y proteolítica del endotelio. La cascada de la coagulación se activa, bien por la vía extrínseca, por medio del factor tisular producido por fagocitos mononucleares y las células endoteliales, o bien por la vía intrínseca, al activar el LPS directamente al factor Hageman. Las alteraciones de la función de los mecanismos inhibidores de la coagulación se atribuyen a la disminución de anti- trombina III y a la inhibición del sistema proteína C- proteína S. La proteína C se activa mediante la formación de un complejo con trombina, trombomodulina, una proteína endotelial, y proteína S. En la sepsis, el TNF inhibe la síntesis de trombomodulina endotelial, por lo que disminuye la actividad antitrombogénica de la proteína C. La inhibición del sistema fibrinolítico se debe al incremento en la concentración plasmática del inhibidor del plasminógeno activado tipo I, acontecimiento observado a la hora de la administración de LPS.

En la sepsis se produce un estado de máxima sensibilización de las plaquetas, responsable de que éstas expresen en su superficie moléculas de adhesión, que desempeñan una función fundamental en la agregación de las

plaquetas entre sí y en su adhesión al endotelio vascular y a los neutrófilos. En la agregación plaquetaria al endotelio también participa activamente el endotelio mediante la expresión de endotelina-1. ET-1 induce la liberación de factor Van Willebrand por las células endoteliales que contribuye a la adherencia de la plaqueta al endotelio. Asimismo, en la sepsis se produce el factor activador plaquetario, fosfolípido producido por numerosas células como macrófagos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales en respuesta a diferentes estímulos tanto inmunológicos como no inmunológicos.

Entre sus efectos se citan la inducción de agregación plaquetaria y trombosis intravascular. La bradicinina es un potente hipotensor, acción mediada por el óxido nítrico y la prostaciclina liberados por el endotelio vascular, inducido por la bradicinina. Este efecto podría estar mediado por la activación directa de la fosfolipasa de membrana por parte del TNF-alfa. Como mecanismo de retroalimentación, estos eicosanoides han demostrado in vitro su capacidad de modular la producción de citoquinas, así como alguno de los efectos de dichas sustancias sobre las células diana.

Los principales eicosanoides hoy día implicados en la mediación de los efectos de la endotoxina son el Tromboxano A₂, la prostaciclina, la prostaglandina E₂ y el leucotrieno B₄. Las citoquinas proinflamatorias TNF-alfa e IL-1 son los principales mediadores endógenos de la sepsis. Ambas citoquinas tienen diferente estructura y receptores, aunque sus actividades biológicas se superponen y son sinérgicas. El TNF-alfa es secretado mayoritariamente por los macrófagos estimulados por la endotoxina, si bien también puede ser sintetizado por otras células como monocitos, mastocitos, células Kupffer, astrocitos, estimulados, no sólo por la endotoxina sino también por exotoxinas, virus, antígenos de hongos y parásitos, fracción C_{5a} del complemento y complejos antígeno anticuerpo.

La forma alfa rara vez se encuentra en los líquidos corporales en forma soluble, al contrario que la forma beta. En la sepsis la forma beta alcanza elevadas

concentraciones plasmáticas, aunque por lo regular son inferiores a las que alcanza el factor TNF-alfa. Una propiedad fundamental de estas citoquinas proinflamatorias es inducir en las células que activan la expresión de una variedad de genes que implican a la microcirculación y al ambiente tisular más próximo. Es decir, «genes inflamatorios», cuya activación traduce la síntesis de otros miembros de la familia de las citoquinas y la síntesis de enzimas encargadas, a su vez, de la regulación de mediadores inflamatorios de pequeño peso molecular.

Tales mediadores son las prostaglandinas, los leucotrienos y el óxido nítrico. En este sentido, la IL-1 y el TNF-alfa son potentes inductores de la expresión genética que codifica la síntesis de fosfolipasa A2 tipo 2 y la ciclooxigenasa-2, enzimas, ambas, determinantes en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Ensayos clínicos con humanos en los que se administró dosis reducidas de IL-1 y TNF-alfa advirtieron que éstos experimentaban fiebre, dolores de cabeza y artromialgias, síntomas que se desvanecían con la administración de un antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa. Adicionalmente, la IL-1 y el TNF-alfa son potentes inductores de la expresión genética que codifica la síntesis de sintasa NO inducible, con el correspondiente aumento en la producción endotelial de NO, máximo responsable de la hipotensión vascular que acontece en la sepsis.

La IL-6, también citoquina proinflamatoria, aumenta en el plasma de los pacientes con sepsis y sus concentraciones más elevadas se encuentran en los casos de shock séptico. Así, se observa «in vitro» que lejos de potenciar la síntesis de PGD, la frena mediante la supresión de la expresión genética celular de la ciclooxigenasa. En conclusión, a pesar del aparente efecto beneficioso de la IL-6 frenando la síntesis de mediadores intermedios de la inflamación, ¿cómo es posible que sea la citoquina cuyos niveles sanguíneos elevados se relacionan de una forma más directa con la gravedad del cuadro. El aumento de la producción y liberación de las citoquinas proinflamatorias se acompaña de la elevación plasmática de las concentraciones de citoquinas antiinflamatorias y de antagonistas de las citoquinas.

Dentro de las citoquinas antiinflamatorias cabe destacar a la IL-4, la IL-10, la IL-13 o el Factor transformador de crecimiento beta. Todas ellas suprimen la expresión genética de las citoquinas inflamatorias, IL-1 y TNF-alfa. Junto a éstas existe además en la sepsis una expresión aumentada de antagonistas de las citoquinas. Entre ellos es obligado citar a los antagonistas del TNF-alfa llamados receptores solubles de TNF y a un antagonista natural de IL-1, que es el antagonista de su receptor, el IL-1ra.

Los primeros, son fragmentos de dos receptores de TNF de membrana que se liberan en la circulación y al unirse a TNF- alfa inhiben sus actividades biológicas. Desgraciadamente, estos efectos aparentemente apaciguadores atribuidos a los antagonistas de las citoquinas, demostrados ampliamente «in vitro», no se han sucedido de éxitos terapéuticos cuando han sido testados en diferentes estudios randomizados dobles ciego. Este fenómeno de isquemia-reperfusión activa en el seno de las células endoteliales ciertos sistemas enzimáticos de oxidación ajenos a las mitocondrias, por ejemplo, el de la xantinaoxidasa, con la consiguiente conversión de oxígeno molecular a radicales tóxicos de oxígeno, en particular, el anión superóxido y el radical hidroxilo. Esta interacción leucocito-endotelial es inicialmente laxa, adhesión por rodadura, debida a la interacción entre selectinas del endotelio y del leucocito.

En la expresión de las citadas moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales y los neutrófilos intervienen activamente el LPS, el TNF y la IL-1. Por último, en esta interacción leucocito-endotelio también participa la endotelina-1, aunque como vimos anteriormente, su papel era más significado en la inducción de los microtrombos circulatorios por favorecer la agregación entre las plaquetas y el endotelio. El LPS, y las citoquinas proinflamatorias estimulan la liberación masiva endotelial de esta sustancia por inducir la expresión de una isoforma, diferente de la habitual, de la enzima sintetasa de NO. En condiciones fisiológicas, el NO ejerce sus efectos mediante la activación de la fracción soluble de la enzima guanilato ciclasa, con el consiguiente aumento en la concentración del segundo mensajero

guanosina

monofosfato

cíclico.

Resumir con una frase la compleja interacción existente entre el conjunto de todos los mediadores en la patogenia de la sepsis supone un verdadero ejercicio de compilación, reservado, desde luego, para mentes privilegiadas. «Así mismo no hay que desdeñar la secreción de citoquinas antiinflamatorias IL-6 e IL-10, que pudieran modular la respuesta inflamatoria, pero que, en definitiva, son secretadas con un signo desequilibrante, bien por defecto o bien por exceso». Efectos nocivos del NO.

TRATAMIENTO

DE

LA

SEPSIS

Nasraway una revisión sobre los distintos principios activos empleados en el tratamiento de la sepsis, muchos de ellos todavía en fase de investigación, que han protagonizado diferentes artículos originales de otras tantas revistas médicas de prestigio. En la citada revisión, el autor enumera hasta 11 causas por las cuales, y siempre según su criterio, los resultados vertidos por los ensayos clínicos aplicados al tratamiento de la sepsis en humanos son tan calamitosos. No parece coherente incluir en la misma partida enfermos atendiendo sólo a criterios clínicos tales como la presencia de fiebre, leucocitosis, taquipnea o taquicardia, en esencia, aquellos que constituyen la definición de sepsis. Situación similar nos encontraríamos cuando en el primero primara un patrón bioquímico de mediadores proinflamatorios y en el segundo, primara uno antiinflamatorio.

¿Qué importancia tiene el equilibrio entre mediadores proinflamatorio y mediadores antiinflamatorios? Algo inusual en la sepsis, ya que su diagnóstico consiste en certificar un conjunto de signos que no son más que la propia respuesta productora de citoquina del huésped.

Pentoxifilina Aumenta la producción de AMPc y con ello, disminuir la producción de

TNF-alfa, inducir vasodilatación y reducir la agregación plaquetaria. Escasa o nula repercusión clínica, que busca diferentes estrategias que puedan modular la batería de mediadores activada y consecuentemente, frenar la respuesta inflamatoria exagerada, y el tratamiento de soporte, hoy por hoy verdadero y único protagonista en la realidad asistencial de los hospitales, que, en esencia, se centra en cuatro aspectos.