



Francisco Javier Pérez López

**OMaida NATIVIDAD MONTES
VAZQUEZ**

“Sepsis y Shock séptico”

Materia: Enfermedades infecciosas

PASIÓN POR EDUCAR

Grado: 6° semestre

Comitán de Domínguez Chiapas a 10 de octubre de 2022

“Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores inflamatorios de difícil manejo terapéutico”

○ **Introducción**

No hay que olvidar que la mortalidad de la sepsis oscila entre el 35-80%, y esto apenas ha variado en las dos últimas décadas, a pesar del conocimiento de su fisiopatología y del tratamiento surgido en los últimos tiempos. La sepsis y el shock séptico, una gran parte de su morbimortalidad es debida a anomalías en la respuesta inflamatoria.

○ **Concepto**

The American College of Chest Physicians (ACCP) y The society of Critical Care Medicine (SCCM), con la intención de unificar los criterios en torno a diferentes conceptos. La utilización de tales definiciones introduce una evolución progresiva de la gravedad en la sepsis entendida desde la infección como primer eslabón, hasta el shock séptico como el último y definitivo.

Septicemia	Microorganismos en la sangre (termino ambiguo y se recomienda su eliminación).
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	Respuesta inflamatoria sistémica a diversos estímulos (traumatismo, infección). El diagnostico exige 2 o más de las siguientes alteraciones: <ol style="list-style-type: none">1. Temperatura >38 °C o > 36°C2. FC > 90 latidos/min3. FR > 20 respiraciones/min o PaCO2 <32 mm Hg4. Recuento leucocitario: >12 000 cel/mm3, <4000 cel/mm3 o > 10% de formas inmaduras.
Sepsis	Respuesta sistémica a la infección (fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos). Manifestado por 2 o más de las siguientes alteraciones: <ol style="list-style-type: none">1. Temperatura: > 38° C o < 36° C

	<p>2. Frecuencia cardíaca: > 90 latidos/min</p> <p>3. Frecuencia respiratoria: > 20 respiraciones/min o PaCO₂ < 32 mm Hg</p> <p>4. Recuento leucocitario: > 12000 cel/mm³, < 4000 cel/mm³ o >10% de formas inmaduras</p>
Sepsis grave	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipo perfusión o hipotensión. La hipo perfusión o las alteraciones de la perfusión pueden cursar con acidosis láctica (> 2 mmol/l), oliguria (< 0,5 ml/kg/h al menos durante 1h ó <30ml/2h) y alteraciones del estado mental (escala de Glasgow 11).
Shock séptico	Sepsis con hipotensión (TAS < 90 mm Hg o disminución de > 40 mm Hg del valor basal), a pesar de la adecuada resucitación con líquidos I.V., asociada con alteraciones de la perfusión.

Para definir SRIS según la conferencia de consenso de la ACCP/ SCCM bastan 2 criterios, taquipnea superior a 20 respiraciones por minuto, taquicardia >90 latidos por minuto.

- **Fisiopatología de la sepsis. Mediadores endógenos y exógenos.**

La sepsis es un fenómeno que comienza con la infección protagonizada por un microorganismo que invade al huésped atravesando sus barreras epiteliales (piel o mucosa) siendo los más frecuentes los GRAM + (Streptococcus pyogenes y Staphylococcus aureus), con la introducción de antibióticos, fueron protagonizando GRAM - (Echerichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa). 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.

Si la respuesta es localmente insuficiente, ésta se perpetúa por mecanismos moleculares que la tornan excesiva o incontrolada debido a la imperfección de un sistema inmunitario.

Una de las familias de mediadores mejor conocidas son las citoquinas proinflamatorias (Factor de necrosis tumoral [TNF], Interleucina-1 [IL-1], Interleucina-6 [IL-6]), las cuales son liberadas a la circulación sanguínea y causan la activación de varias células, como neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales. Así mismo, son también responsables de la activación de las cascadas proteicas plasmáticas: coagulación, fibrinólisis, complemento y calicreína quinina; de mediadores lipídicos: eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico) y Factor activador de plaquetas (PAF); y por fin, de radicales de oxígeno y óxido nítrico.

También se producen citoquinas antiinflamatorias (Interleucina-10 [IL-10]), antagonistas de citoquinas (antagonista del receptor de la IL-1 [IL-1Ra] y receptores solubles del TNF [sTNF-R]).

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.

- **Mediadores exógenos:**

Endotoxina: o lipopolisacáridos (LPS) es un componente estructural de la membrana externa de las bacterias GRAM – y es el factor microbiano que activa la respuesta inflamatoria, (el más importante del shock séptico). La unión que le permite efectuar señal funcional patológica es en las células CD14 expresada en monocitos, macrófagos, granulocitos y linfocitos B. Esta interacción libera mediadores que activan, intensifican y perpetúan la respuesta inflamatoria.

Exotocinas: microorganismos capaces de provocar síndromes de hipotensión y de shock son el *Staphylococcus aureus* (exotoxina TSST-1) y el *Streptococcus pyogenes* (exotoxina A), 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.

Peptidoglicanos: (compuestos de la pared celular bacteriana) induce fiebre y cambios hemodinámicos comparables a los inducidos por la endotoxina, aunque de menor intensidad.

- **Mediadores endógenos:**

Sistema de complemento: la activación en el Shock séptico puede ser producida por LPS, por lesión directa de los tejidos blandos o por interacción con el sistema de coagulación o sistemas fibrinolíticos. La activación del complemento aumenta la permeabilidad del endotelio y produce la degranulación de los mastocitos con liberación de sustancias vasodilatadores (anafilotoxinas C3a y C5a).

Sistema de la coagulación: la sepsis se acompaña de coagulación intravascular diseminada (CID), este acontecimiento sin freno puede ser fatal por el acúmulo de microtrombos en la microcirculación de cualquier órgano. En la patología concurre:

- Un aumento de la activación de la coagulación.
- Depresión de los mecanismos inhibidores de la coagulación
- Inhibición del sistema fibrinolítico.

La cascada de la coagulación se activa por vía intrínseca (por medio del factor tisular producido por fagocitos mononucleares y células endoteliales) o por vía intrínseca (activación del LPS directamente al factor Hageman). Las alteraciones de la función de los mecanismos inhibidores de la coagulación se atribuyen a la disminución de antitrombina III (AT-III) y a la inhibición del sistema proteína C/proteína S. La inhibición del sistema fibrinolítico se debe al incremento en la concentración plasmática del inhibidor del plasminógeno activado tipo I (PAI-1). En la sepsis se produce el factor activador plaquetario (PAF), fosfolípido producido por numerosas células como macrófagos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales. Entre sus efectos se citan la inducción de agregación plaquetaria y trombosis intravascular.

Sistema Kalicreína-cinina: La bradisinina es un potente hipotensor, acción mediada por el óxido nítrico y la prostaciclina liberados por el endotelio vascular, inducido por la bradisinina.

Metabolismo del ácido araquidónico: el LPS estimula la capacidad de los macrófagos para producir metabolitos del ácido araquidónico, Los principales eicosanoides hoy día implicados en la mediación de los efectos de la endotoxina son el Tromboxano A2 (TXA2), la prostaciclina (PGI2), la prostaglandina E2 (PGE2) y el leucotrieno B4 (LTB4).

Citoquinas: produce fiebre, hipotensión arterial, acidosis metabólica, hipertrigliceridemia y taquicardia, en una sepsis existe liberación simultánea de signos contrapuestos: proinflamatorias y antiinflamatorias. La falta de equilibrio en la secreción de las mismas es el detonante de 2 trastornos hemodinámicos: fallo cardíaco como bomba y alteración en la microcirculación.

Las citoquinas proinflamatorias TNF-alfa (secretado por los macrófagos estimulados por la endotoxina, también secretados por monocitos, mastocitos, astrocitos, estimulados por exotoxinas, virus, hongos y parásitos) e IL-1 son los principales mediadores endógenos de la sepsis. Dentro de las citoquinas antiinflamatorias cabe destacar a la IL-4, la IL-10, la IL-13 o el Factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta). Todas ellas suprimen la expresión genética de las citoquinas inflamatorias, IL-1 y TNF-alfa.

Radicales libres, radicales tóxicos de oxígeno: agentes oxidantes inducen lesión tisular directa (destrucción de enzimas, lesión de ADN, degradación del colágeno, depolimerización y peroxidación de lípidos).

Óxido nítrico: La síntesis del NO por la célula endotelial, catalizada por la familia de las NO sintetasas a partir del aminoácido L-arginina, es responsable del tono vasodilatador, esencial para la regulación de la tensión arterial y una síntesis excesiva puede ser responsable de la hipotensión refractaria del shock séptico.

○ **Tratamiento de la sepsis:**

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EMPLEADAS EN LA SEPSIS

<i>Principio activo</i>	<i>Fundamento terapéutico</i>
Esteroides	Inhiben la síntesis de citoquinas en los monocitos
Anticuerpos antiendotoxina	Neutralizan la endotoxina
Compuestos antioxidantes	Neutralizan los efectos perjudiciales de los radicales tóxicos de oxígeno
Antagonistas del óxido nítrico	Restablecen un adecuado tono vasorregulador
Anticuerpos antiTNF-alfa	Inactivan la citoquina TNF-alfa
Receptores solubles de TNF-alfa	Ligan la citoquina TNF-alfa soluble y evitan que ésta se una a sus receptores de membrana celular
Anticuerpos antireceptor de TNF-alfa	Compiten con la citoquina TNF-alfa por la unión a sus receptores de membrana celular
Antagonistas de los receptores de la IL-1	Compiten con la citoquina IL-1 por la unión a sus receptores de membrana celular
Anticuerpos antiCD-14	Impiden la unión de la endotoxina a sus receptores de membrana
Inhibidores de la proteínasa	Impiden la función del mensajero intracelular (proteínasa) en la síntesis celular de citoquinas
Bloqueantes del gen NF-kappa-beta	Terapia génica inhibidora de la señal de transducción en la síntesis celular de citoquinas
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Bloquean la producción de PGD pirógenas, de tromboxano y de prostaciclina
Terapia anticoagulante (antitrombina III y uroquinasa)	Inhiben la formación de microtrombos y con ello, evitar el daño tisular debido a fenómenos de isquemia y reperfusión
Antagonistas del tromboxano	Inhiben la vasoconstricción y la agregación plaquetaria
Antagonistas del FAP	Bloquean la activación y la agregación plaquetaria
Inhibidores de las moléculas de adhesión	Impiden la interacción leucocito-endotelio
Pentoxifilina (inhibidor de la fosfodiesterasa)	Aumenta la producción de AMPc y con ello, disminuir la producción de TNF-alfa, inducir vasodilatación y reducir la agregación plaquetaria.