

# **UNIVERSIDAD DEL SURESTE**

## **Licenciatura en Medicina Humana**

### **Enfermedades Infecciosas.**

**Trabajo:**

**Resumen de sepsis y shock séptico.**

**Docente:**

**Omayda Natividad Montes Vázquez.**

**Alumno:**

**William Vázquez Saucedo**

**Semestre y Grupo:**

**6° "A"**

**Comitán de Domínguez, Chiapas 15 de Octubre del 2022.**

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

- **La respuesta sistémica a la infección se manifiesta por dos o más de las siguientes alteraciones**

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión o las alteraciones de la perfusión pueden cursar con acidosis láctica , oliguria y alteraciones del estado mental . Sepsis con hipotensión , a pesar de la adecuada resucitación con líquidos. No obstante, este problema semántico no parece todavía estar del todo resuelto y desde luego siguen surgiendo voces críticas que claman la necesidad de precisar todavía más el contexto clínico que envuelve al paciente con una sepsis. Es fundamental confirmar la existencia de infección severa.

- **Fisiopatología de la sepsis y exógenos**

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 ideas 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**

Estructuralmente está formada por dos dominios químicamente diferentes, uno hidrofílico y otro hidrofóbico. Cuando la endotoxina es inyectada en animales de experimentación, provoca un estado muy parecido al del shock séptico, con hipotensión y disfunción orgánica. Este trastorno en la homeostasis hemodinámica está relacionado, en gran parte, con la liberación masiva de una amplia variedad de mediadores endógenos merced a la capacidad que tiene el LPS para unirse y activar diferentes tipos celulares y sistemas enzimáticos del medio extracelular .

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. 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 .

Sistema del complemento: la activación del sistema del complemento en el shock séptico puede ser producida por LPS, por lesión directa extensa de los tejidos blandos, o por interacción con el sistema de coagulación o con los sistemas fibrinolíticos . Participación del sistema de complemento en la patogenia de la sepsis. Así mismo C5a es un potente quimioatrayente estimulando la migración, adherencia y agregación de las células polimorfonucleares con lo que potencia a los neutrófilos en su lesión oxidativa y proteolítica del endotelio. En su patogenia concurren una inhibición del sistema fibrinolítico .

Las alteraciones de la función de los mecanismos inhibidores de la coagulación se atribuyen a la disminución de antitrombina III y a la inhibición del sistema proteína C/proteína S. En la sepsis, el TNF inhibe la síntesis de trombosmodulina 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 . 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. 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**

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 C5a 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.

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 . TNF-alfa e IL-1.

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, 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. 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 . La producción de radicales

libres puede también ser importante en otras estirpes celulares como los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. Esta interacción leucocito-endotelial es inicialmente laxa, adhesión por rodadura, debida a la interacción entre selectinas del endotelio y del leucocito. Seguidamente, la fijación se convierte en adhesión fuerte cuando los neutrófilos expresan en su superficie unas moléculas llamadas integrinas que se unen a inmunoglobulinas endoteliales .

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.

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 este nuevo marco hiperproductor, el NO actúa independientemente de la cGMP, bien sea aumentando la ribosilación de ADP en las proteínas plaquetarias, inactivando enzimas mitocondriales, o dañando el ADN, en definitiva, causando daño celular intenso irreversible en la microcirculación . 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.