

Jacqueline Domínguez Arellano

**Dra. Omayda Natividad Montes
Vazquez**

Resumen

Enfermedades infecciosas

PASIÓN POR EDUCAR

6° Semestre

DEFINICIONES

Septicemia

Conjunto de situaciones clínicas en las que se encuentran microorganismos en la sangre. Este término es ambiguo y se recomienda su eliminación. Respuesta inflamatoria sistémica a diversos estímulos (traumatismos, infección, etc.)

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Su diagnóstico exige dos o más de las siguientes alteraciones:

1. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardiaca de >90 latidos/min
3. Frecuencia respiratoria: >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Recuento leucocitario: >1200 cel/mm³, <4000 cel/mm³ o $>10\%$ formas inmaduras

Sepsis

Respuesta sistémica de la infección. La infección se considera un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por los microorganismos. La respuesta sistémica a la infección se manifiesta por dos o más de las siguientes alteraciones:

1. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardiaca de >90 latidos/min
3. Frecuencia respiratoria: >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Recuento leucocitario: >1200 cel/mm³, <4000 cel/mm³ o $>10\%$ formas inmaduras

Sepsis grave

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión 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 <30 ml/2h) y alteraciones del estado mental (escala de Glasgow 11). La hipotensión se define como la tensión arterial sistólica (TAS) <90 mm Hg o disminución de >40 mm Hg del valor basal en hipertensos con ausencia de otras causas conocidas por la hipotensión.

Shock séptico

Sepsis con hipotensión (TAS <90 mm Hg o disminución de >40 mm Hg del valor basal), a pesar de la adecuada resucitación de líquidos i. v. asociada con alteraciones de la perfusión, que puede cursar, entre otros trastornos, con acidosis láctica (> 2 mmol/l), oliguria (<0,5 ml/kg/h al menos durante 1h ó <30 ml/2h) y alteraciones del estado mental (escala de Glasgow 11).

FISIOPATOLOGIA 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 mucosas). Antes de que los antibióticos se prodigasen, los microorganismos más frecuentes eran los grampositivos, especialmente el *Streptococcus pyogenes* y el *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, con la introducción paulatina de los antibióticos de amplio espectro los microorganismos gramnegativos (*Echerichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*) 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.

El sistema inmunitario opera con elementos celulares que interactúan entre sí utilizando mediadores y receptores químicos. 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. Pronto se comprobó que, de forma simultánea, en esta respuesta orgánica también se producían 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]).

MEDIADORES EXÓGENOS

Endotoxina: la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) es un componente estructural de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y es el factor microbiano, entre los que activan la respuesta inflamatoria, mejor caracterizado y estudiado, considerándosele el mediador exógeno más importante del shock séptico. Estructuralmente está formada por dos dominios químicamente diferentes, uno hidrofílico (antígeno O y núcleo central) y otro hidrofóbico (lípidos A). Este último, de composición semejante en todas las enterobacterias, es el principal responsable de la toxicidad del LPS.

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 (LBP), formando un complejo que favorece y aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS. El resultado de la interacción LPS-receptor CD14 potencia la fosforilación y activación de quinasas intracelulares, en concreto, proteína tirosina quinasas (PTK) y MAP quinasa, del inglés, Mytogen Activated Protein quinasa. 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 (Óxido Nítrico) 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.

Exotoxinas: los microorganismos habitualmente implicados en la secreción de exotoxinas con capacidad de provocar síndromes de hipotensión y de shock son el *Staphylococcus aureus* (síndrome del shock tóxico provocado por la exotoxina TSST-1) y el *Streptococcus pyogenes* (exotoxina A). 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.

Peptidoglicanos: son compuestos elementales de la pared celular de todas las bacterias. La infusión de peptidoglicanos en animales de experimentación induce fiebre y cambios

hemodinámicos comparables a los inducidos por la endotoxina, aunque de menor intensidad.

MEDIADORES ENDÓGENOS

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 (conversión de C1 a C1 activado por el factor Hageman activado) o con los sistemas fibrinolíticos (conversión de C1 a C1 activado por plasmina).

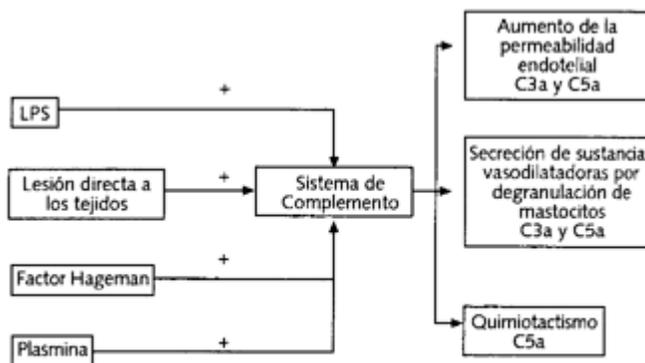


Fig. 1. Participación del sistema de complemento en la patogenia de la sepsis.

Sistema de la coagulación: la sepsis se acompaña frecuentemente de coagulación intravascular diseminada (CID). La consecuencia de este acontecimiento fisiopatológico sin freno puede ser fatal por el acúmulo de microtrombos en la microcirculación de cualquier órgano, que impiden la normal circulación de la sangre y el normal intercambio de oxígeno y nutrientes.

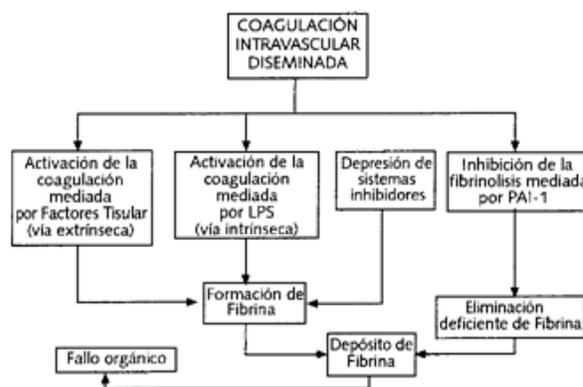


Fig. 2. Mecanismos de producción de la CID.

Sistema Kalicreína-cinina: la activación del sistema de contacto de la coagulación (vía intrínseca de la coagulación, mediada por el LPS al activar al factor XII de Hageman) genera bradicinina a partir de cininógeno. La bradicinina es un potente hipotensor, acción mediada por el óxido nítrico y la prostaciclina liberados por el endotelio vascular, inducido por la bradicinina.

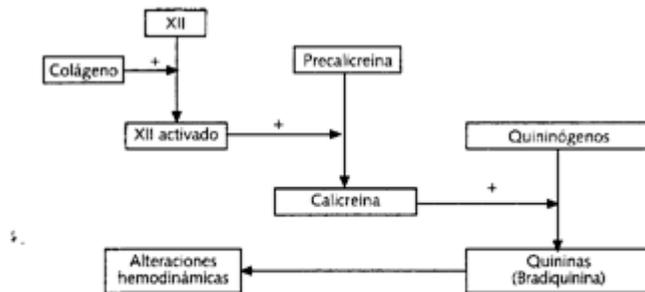


Fig. 4. Mecanismos de producción de la bradiquinina.

Metabolitos del ácido araquidónico: el LPS estimula la capacidad de los macrófagos para producir metabolitos del ácido araquidónico, genéricamente denominados eicosanoides, bien por la vía de la ciclooxigenasa sintetizándose las diferentes prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), bien por la vía de la lipooxigenasa produciéndose los leucotrienos (LT). 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.

TRATAMIENTO DE LA SEPSIS

TABLA III
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 antirreceptor 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 proteincinasa	Impiden la función del mensajero intracelular (proteincinasa) 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.

BIBLIOGRAFIA

Durán Giménez-Rico, H. J., Aller Reyero, M.A., Lorente Ruigómez, L., Durán Giménez-Rico, L., Arias Pérez, J., & Durán Sacristán, H.. (2002). Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores inflamatorios de difícil manejo terapéutico. *Anales de Medicina Interna*, 19(1), 35-43. Recuperado en 15 de octubre de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000100010&lng=es&tlng=es.