



**Nombre del alumno: Dara Pamela Muñoz
Martínez**

**Nombre del profesor: Omayda Vazquez
Montes**

**Nombre del trabajo: Resumen “Sepsis y shock
séptico: un torbellino de mediadores
inflamatorios de difícil manejo terapéutico”**

Materia: Neurología

Grado: Sexto semestre

Comitán de Domínguez Chiapas a 15 de octubre del 2022

La sepsis y el shock séptico constituyen, sin duda, una realidad clínica en la que los mediadores químicos de la inflamación propios del organismo desempeñan un papel relevante en su explicación fisiopatológica. Dentro de la biología quirúrgica el estudio de estos mediadores es donde quizás estén siendo más evidentes los avances en biología molecular y celular. El actual interés que ha suscitado este estudio no nos debe sorprender y ello se debe, fundamentalmente, a dos razones. Por un lado, una gran parte de la morbimortalidad asociada con la práctica quirúrgica diaria es debida a anomalías en la respuesta inflamatoria; por el otro, es cada vez más patente en la patogenia de afecciones tan dispares como la artritis reumatoide, el asma bronquial, el infarto cerebral o el síndrome de distrés respiratorio del adulto, todas ellas, pertenecientes a distintas especialidades médico-quirúrgicas, la alteración en la síntesis de tales mediadores.

Como primera premisa es referencia obligada la cita de la Conferencia de Consenso que reunió conjuntamente en agosto de 1991 a las sociedades norteamericanas The American College of Chest Physicians (ACCP) y The Society of Critical Care Medicine (SCCM), con la firme intención de unificar criterios en torno a diferentes conceptos, todos ellos relacionados y considerados como definiciones previas de la sepsis y de las fases que la preceden y que, en su caso, la prosiguen hasta llegar al shock séptico.

Éstos son: septicemia, sepsis, sepsis grave, shock séptico y síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Septicemia: Conjunto de situaciones clínicas en las que se encuentran los microorganismos en la sangre. Este término es ambiguo y se recomienda su eliminación.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):

1. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardíaca: >90 lpm
3. Frecuencia respiratoria: >20 rpm o $\text{PaCO}_2 <32$ mm/Hg
4. Recuento Leucocitario: >12000 cel/mm³, <4000 cel/mm³ o $>10\%$ de formas inmaduras

Sepsis: Respuesta sistémica a 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 cardíaca: >90 lpm
3. Frecuencia respiratoria: >20 rpm o $\text{PaCO}_2 <32$ mm/Hg
4. Recuento leucocitario: >12000 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 1 hora o <30 ml en 2 horas) y alteraciones del estado mental (escala de Glasgow 11). La hipotensión se define como tensión arterial sistólica <90 mm Hg o disminución de >40 mm/Hg del valor basal en hipotensos con ausencia de otras causas conocidas de 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 IV, 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 1 h o <30 ml /2 h) y alteraciones del estado mental (escala Glasgow 11).

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 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

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. Estos mecanismos moleculares que, teóricamente, deberían tener finalidad defensiva, ponen de manifiesto la imperfección de un sistema inmunitario que en determinadas circunstancias se vuelve contra uno mismo de forma suicida.

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 EXOGENOS

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.

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).

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.

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 antitrombina III (AT-III) y a la inhibición del sistema proteína C-proteína S. AT-III es rápidamente consumido por la progresiva formación de trombina. 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.

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.

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.

Citoquinas: cuando se descubrió en 1985 que una citoquina, TNF-alfa, producía los mismo síntomas que la endotoxemia, esto es, fiebre, hipotensión arterial, acidosis metabólica, hipertrigliceridemia y taquicardia la investigación se polarizó hacia el estudio de las citoquinas como mediadores centrales en las consecuencias deletéreas de la infección.

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. Existen dos formas de IL-1: alfa y beta, que se unen a los mismos receptores y tienen idénticos efectos biológicos. 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.

Radicales libres, radicales tóxicos de oxígeno: en el shock establecido la infusión de líquidos en altos volúmenes logra, en ocasiones, remontar una precarga adecuada y con ello una perfusión de tejidos que hasta el momento se encontraban en situación isquémica. 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. Tales agentes oxidantes inducen lesión tisular directa (destrucción de enzimas, lesión de ADN, degradación del colágeno, depolimerización y peroxidación de lípidos). La producción de radicales libres puede también ser importante en otras estirpes celulares como los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos.

Óxido Nítrico (NO): 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. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 16 de octubre de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000100010&lng=es&tlng=es.