

UNIVERSIDAD DEL SURESTE LICENCIATURA MEDICINA HUMANA

MATERIA:

Enfermedades infecciosa

DOCENTE:

Dra. Montes Vázquez Omayda Natividad

ALUMNA:

Espinosa Alfonso Margarita Del Carmen

SEMESTRE Y GRUPO:

6° “A”

Comitán de Domínguez Chiapas a 15 de octubre de 2022



Sepsis y shock séptico

UN TORBELLINO DE MEDIADORES INFLAMATORIOS DE DIFÍCIL MANEJO TERAPÉUTICO

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). *Respuesta sistémica a la infección*

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 (traumatismo, infección).

Síndrome de respuesta

1. Temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$ inflamatoria sistémica (SRIS)
2. Frecuencia cardíaca: >90 latidos/min
3. Frecuencia respiratoria: >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Recuento leucocitario: >12000 cel/mm³, <4000 cel/mm³ o $>10\%$ de formas inmaduras

Podemos considerarlo una sepsis

Se manifiesta por 2 o >2 de las sig. alt.

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.

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión o las alt. de la perfusión pueden cursar con acidosis láctica (> 2 mmol/l), oliguria (<0.5 ml/kg/h al menos durante 1h o <30 ml/2h) Se llega a dar lo que es una sepsis grave y con una alt. del estado mental (ECG 11). La hipotensión se define como tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o disminución de > 40 mmHg, a pesar de la adecuada resucitación con líquidos IV → lo que provoca un shock séptico.

La falta de definición en la selección de grupos homogéneos de Px. y por ella, concluir grandes diferencias de mortalidad (10-90%)

Los microorganismos + 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. 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 (TNF, IL-1, 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: 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 (IL-10), antagonistas de citoquinas (antagonista del receptor de la IL-1 y receptores solubles del TNF).

MEDIADORES EXÓGENOS

Endotoxina: la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) es un componente estructural de la membrana externa de las bacterias gram - 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. el LPS se puede unir a varias moléculas de superficie de c´ 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 ↑ sensibilidad del receptor CD14 al LPS.

Exotoxinas: los microorganismos habitualmente implicados en la secreción de exotoxinas con capacidad de provocar Sx. de hipotensión y de shock son el Staphylococcus aureus (Sx. 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 ENDOGENOS

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)

La activación del complemento es importante, porque aumenta la permeabilidad del endotelio y produce la degranulación de los mastocitos con liberación de sustancias vasodilatadoras (acciones mediadas por las anafilotoxinas C3a y C5a).

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.

Sistema de la coagulación: la sepsis se acompaña frecuentemente de coagulación intravascular diseminada (CID)

- a) ↑ activación de la coagulación.
- b) ↑ mecanismos inhibidores de la coagulación.
- c) una inhibición del sistema fibrinolítico.

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. Estos conglomerados son retenidos en la microcirculación y agravan la perfusión de los órganos. Esta sensibilidad plaquetaria viene mediada por sustancias inflamatorias de fase aguda, como fibrinógeno, derivados de proteína C reactiva, complemento e IL-6.

Asimismo, en la sepsis se produce el factor activador plaquetario (PAF), 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.

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.

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.

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. Curiosamente, sí existe una correlación entre la severidad del cuadro clínico de la sepsis y el nivel de esta citoquina en la sangre; dato, que no se aprecia al considerar los niveles de TNF-alfa e IL-1.

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 .

Óxido Nítrico (NO): la síntesis del NO por la célula endotelial, catalizada por la familia de las NO sintetizas 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 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