

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen 47
Volume

Número 6
Number

Noviembre-Diciembre 2004
November-December

Artículo:

Sepsis. Conceptos actuales (Primera de tres partes)

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Monografía

Sepsis. Conceptos actuales (Primera de tres partes)

Raúl Carrillo Esper,¹ Roberto Carvajal Ramos²

¹ Academia Nacional de Medicina. Profesor Titular de Medicina del Enfermo en Estado Crítico UNAM.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Resumen

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección y es una de las principales causas de ingreso a las unidades de terapia intensiva. Se asocia a una elevada mortalidad. Es secundaria a la interacción de la respuesta inmune innata con microorganismos, lo que resulta en daño endotelial y coagulopatía que puede evolucionar a trombosis microvascular, hipoxia y disfunción orgánica múltiple. El diagnóstico temprano y oportuno es fundamental. El tratamiento está dirigido al control del disparador, al empleo racional de antibióticos, reanimación temprana y agresiva, control metabólico y otras medidas de sostén. La proteína C activada recombinante humana disminuye significativamente la mortalidad y está indicada en pacientes con sepsis grave que presenten APACHE II > 25 puntos, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

Palabras clave: *Inmunidad innata, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, endotelio, coagulación.*

Summary

Sepsis is the inflammatory response to infection and is one of the main cause of patient entry to Intensive Care Unit. It's associated to high mortality. It's secondary to interaction between microorganisms and innate immune response. If this process is uncontrolled, it culminates in endothelial damage and coagulopathy, resulting in microvascular thrombosis, tissue hypoxia and multiple organ dysfunction. Early and appropriated diagnosis is fundamental. Treatment consists in: Source control, antibiotic therapy, early resuscitation, metabolic control and other support strategies. Recombinant human activated protein C diminishes the mortality significantly. It is recommended in septic patients at high risk of death with APACHE II score > 25 points, septic shock and multiple organ failure.

Key words: *Innate immunity, systemic inflammatory response, sepsis, endothelium, coagulation.*

Introducción

La sepsis es la respuesta orgánica a la infección que involucra una compleja interacción clínica, hematológica, inmuno-inflamatoria y metabólica, que de no controlarse evoluciona a disfunción orgánica múltiple y muerte. A pesar de su alta incidencia y de los avances que se han logrado en los últimos años en el conocimiento de su etiopatogenia y manejo, es una entidad poco conocida y por lo tanto infra-diagnosticada y mal manejada aún en hospitales de tercer nivel. El objetivo de este trabajo es poner al día a la comunidad médica de los avances recientes en la epidemiología, definición, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la sepsis.

Epidemiología

En nuestro país no se cuentan con estadísticas de la incidencia y mortalidad asociada a sepsis debido a que no se diagnostica y por lo tanto no se reporta en las estadísticas hospitalarias y en los certificados de defunción. Por este motivo se tienen que consultar los registros de grandes estudios epidemiológicos de los Estados Unidos (EUA) y de Europa para conocer el impacto que tiene la sepsis en la salud pública.

En los EUA en un censo realizado por el centro de control de enfermedades en 1990 se registraron 450,000 casos de sepsis con una mortalidad de 100,000 pacientes, cinco años después y con mejores instrumentos de medición se detectaron 750,000 casos de sepsis por año de los cuales 250,000 fallecieron. Los costos totales de la atención médica a estos enfermos fueron de aproximadamente 17 billones de dólares. A partir de estos estudios epidemiológicos se ha estimado que la sepsis es una de las 10 primeras causas de mortalidad en los EUA y es equiparable a las muertes secundarias a infarto agudo del miocardio y mayor a la condicionada por cáncer de colon, mama y SIDA, lo que representa un grave problema de salud pública. El incremento en el número de enfermos con sepsis es secundario a una mayor expectativa de vida, al empleo con mas frecuencia de quimioterapia, radioterapia e inmunosupresión y a la cada vez mayor incidencia y prevalencia de enfermedades que condicionan inmunodepresión como la diabetes mellitus e insuficiencia renal.^{1,2}

En el ámbito de la medicina intensiva la sepsis es una de las principales causas de ingreso y complicaciones en las unidades de terapia intensiva con una mortalidad cruda del 30 al 50%.³

Definiciones

Antes de 1990 existía una gran confusión en relación a los criterios diagnósticos de la sepsis y por lo tanto se usaban como sinónimos: infección, sepsis, septicemia, bacteremia, etc. Por este motivo en 1992 y en base a los conceptos del Dr. Roger C. Bone de las diferentes fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de los EUA publicaron un consenso en el que se definía a la sepsis y al continuo de enfermedad que representa. Este fue un parteaguas en la medicina intensiva dado que unificó criterios y modificó la conducta para diagnosticar, monitorizar y tratar a la sepsis.^{4,5}

Uno de los puntos claves en este consenso fue la definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) el cual resume de una manera práctica y aplicable en la clínica la complejidad de las manifestaciones de la respuesta inmune innata, que es desencadenada por un gran número de disparadores como: quemaduras, politrauma, pancreatitis, infección, etc. De acuerdo a los trabajos del Dr. Bone, la respuesta inflamatoria es un continuo cuya progresión dependerá del balance entre mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que de no lograrse evoluciona a disfunción orgánica múltiple, infección no controlada y muerte. Las diferentes fases son: respuesta inflamatoria local, respuesta inflamatoria sistémica compensada, respuesta inflamatoria sistémica descompensada, parálisis inmune y disonancia inmunológica^{6,7} (figura 1).

Los criterios diagnósticos del SRIS son cuando un enfermo tiene dos o más de los siguientes:

- Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca > 90 pm.
- Hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria $> 20/\text{min}$ o una $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$.
- Cuenta leucocitaria $> 12,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$ o $< 4,000\mu\text{L}$ o bandas $> 10\%$.

El término SRIS es ampliamente usado en la medicina intensiva y hasta el 2002 había más de 800 publicaciones en las que se citaba este término.

De acuerdo al consenso del 2001 la sepsis es un continuo en el que el enfermo infectado puede evolucionar por las siguientes fases: SRIS—sepsis—sepsis grave—choque séptico. Cada uno de éstos tiene diferentes criterios diagnósticos y se asocia a una diferente mortalidad^{7,8} (figura 2).

1. SRIS: Es la respuesta de la inmunidad innata a un disparador con criterios clínicos ya definidos y en la cual hay

manifestaciones bioquímicas específicas como son: niveles elevados de interleucina 1 (IL-1), adrenomedulina, CD14 soluble, moléculas de adhesión, fosfolipasa A2, proteína C reactiva, procalcitonina y otros mediadores de inflamación.

2. Sepsis: Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, cuando no existe infección comprobada o sospechada no se puede hablar de sepsis. La infección es el proceso patológico secundario a la invasión de tejido, líquido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos.

3. Sepsis grave: Se define como la sepsis asociada a disfunciones orgánicas.

4. Choque séptico: Se define como la falla circulatoria aguda caracterizada por hipotensión persistente secundaria no explicable por otras causas. Los criterios diagnósticos de hipotensión en sepsis son: disminución en la presión sistólica por debajo de 90 mmHg (en niños 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad), o presión arterial media $< 60 \text{ mmHg}$ o una reducción de la presión sistólica de $> 40 \text{ mmHg}$ del basal.

Recientemente el Dr. Jean-Louis Vincent describió un modelo para estratificar a los enfermos con sepsis y que por sus siglas en inglés tiene el epónimo PIRO (P: Predisposition, I: Infection, R: Response, O: Organ dysfunction), el cual es de utilidad para discriminar patrones de morbi-mortalidad, evolución y estrategias terapéuticas.^{9,10}

1. Predisposición: Valora los factores pre-mórbidos que tienen impacto en la incidencia y evolución de la sepsis así como los factores genéticos que la determinan tomando en cuenta que el polimorfismo genético es fundamental en los patrones evolutivos de ésta. Por ejemplo, la inmunosupresión incrementa el riesgo de infección pero disminuye la respuesta inflamatoria o ser portador del alelo de factor de necrosis tumoral 2 (FNT 2) condiciona una respuesta inflamatoria más agresiva a pesar de que el inóculo bacteriano sea pequeño.

2. Infección: Determina que de acuerdo al sitio, tipo y gravedad de la infección el pronóstico será muy diferente. De esta manera la infección intra-abdominal o la pulmonar se asocian a una mayor mortalidad que la infección urinaria y las infecciones nosocomiales se asocian a una elevada morbi-mortalidad, sobre todo cuando son condicionadas por gérmenes multi-resistentes.

3. Respuesta: Las terapias actuales de la sepsis se basan más en la respuesta del huésped que en el organismo infectante, lo cual es fundamental dado que medir la respuesta es difícil y se basa fundamentalmente en la determinación de mediadores como son los marcadores biológicos (Interleucina 6, procalcitonina, etc.) o de coagulación (Proteína C Activada, antitrombina III, dímero D, etc.).

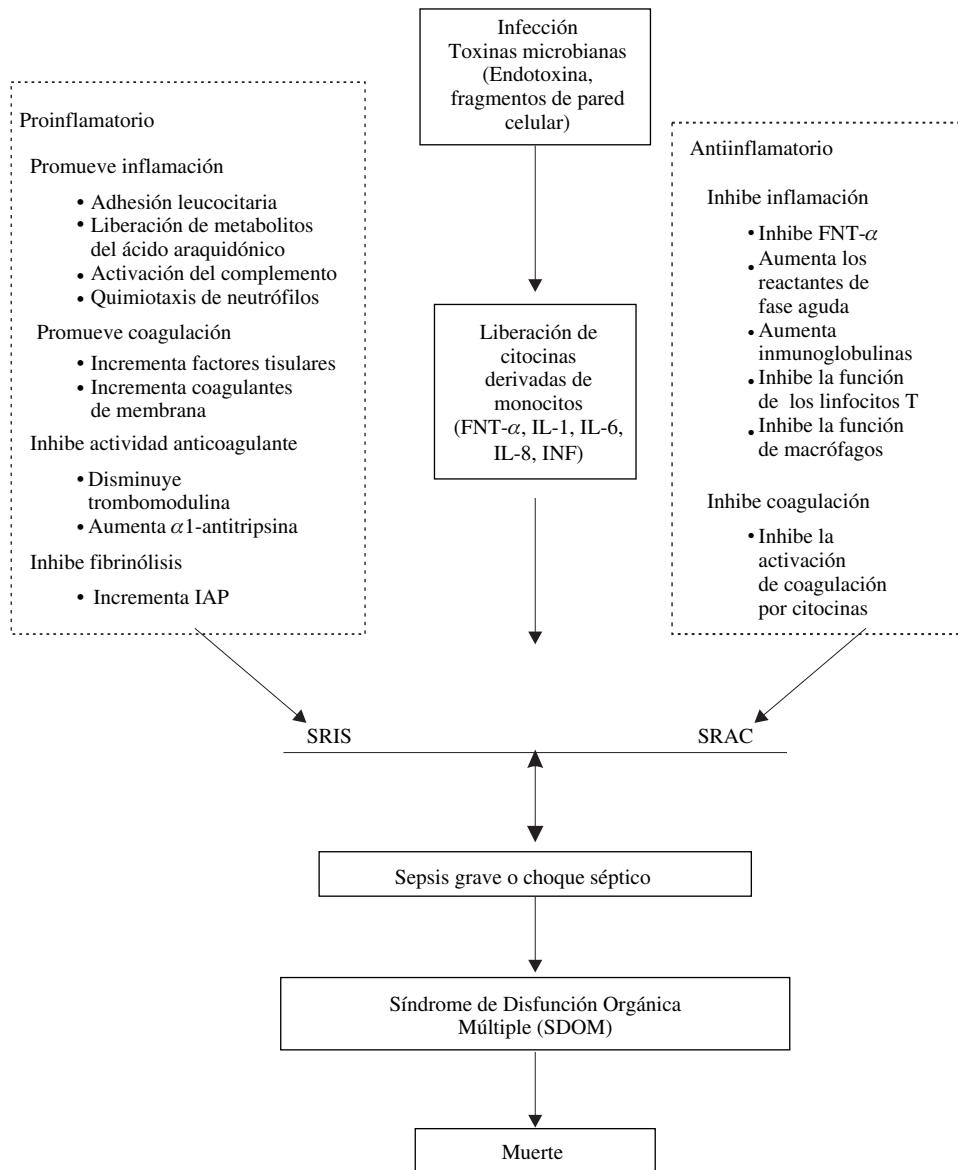


Figura 1. Relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora en la génesis de la sepsis. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SRAC: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. FNT: Factor de necrosis tumoral. IL: Interleucina. INF: Interferón.

4. Disfunción orgánica: El número y gravedad de las disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis determinan pronóstico.

Etiopatogenia

El sustrato inmunológico de la sepsis es una compleja interacción entre los microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmune del huésped. La respuesta inmune se divide en innata y adaptativa. La inmunidad innata filogenéticamente es primitiva por lo que la comparten vegetales y animales. Es mediada por monocitos, macrófagos y células dendríticas. Se caracteriza por ser de respuesta rápida, actúa directamente sobre el patógeno sin necesidad de selección o

maduración celular, no tiene memoria y es fundamental en la génesis de la sepsis y el choque séptico. La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por la selección clonal de linfocitos antígeno-específicos, es tardía, tiene memoria, da protección prolongada y no participa en la génesis de la sepsis y el choque séptico. La función de la inmunidad innata es el reconocimiento de constituyentes microbianos, lo que desencadena una respuesta celular y humoral caracterizada por activación de neutrófilos, células endoteliales, monocitos-macrófagos y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias.¹¹⁻¹³

La activación de la inmunidad innata es inducida por productos bacterianos como: lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, DNA, glicolípidos, fragmentos de pared celular y lipoarabinomanan que en conjunto

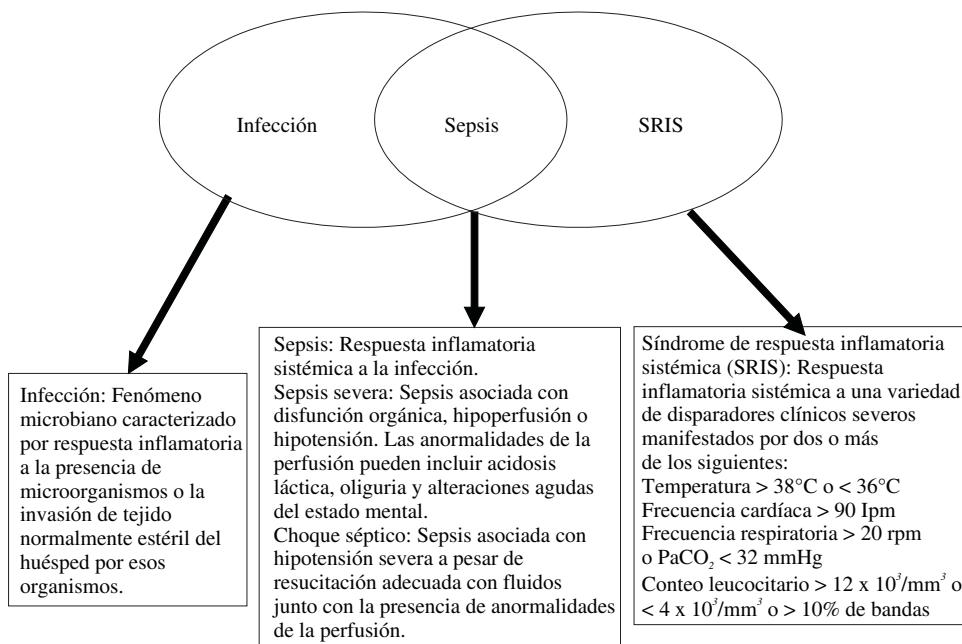


Figura 2. Interrelación entre infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.

reciben el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos que interactúan con los receptores Toll. Los receptores Toll se describieron inicialmente en la mosca *Drosophila melanogaster*; son una familia de proteínas transmembrana con un dominio extracelular caracterizado por repeticiones de leucina y un dominio intracelular homólogo al receptor de la IL-1. En el hombre y por su semejanza a los de *Drosophila* se denominan receptores semejantes a Toll (en inglés Toll-like receptors, TLR). Se han descrito hasta el momento 10 en el hombre y cada uno de éstos tiene diferente localización celular y afinidad por patrones moleculares asociados a patógenos.¹⁴

TLR 1-2: Peptidoglicanos de bacterias Gram positivas.

TLR 3: Virus RNA.

TLR 4: Lipopolisacárido de bacterias Gram negativas.

TLR 5: Flagelina bacteriana.

TLR 6-2: Lipopéptidos y peptidoglicanos derivados de *Mycoplasma*.

TLR 7: Componentes antivirales pequeños.

TLR 9: DNA bacteriano.

Los receptores semejantes a Toll una vez estimulados interactúan con varios receptores de membrana e inician una cascada molecular intracelular que lleva a la activación de factores de transcripción citoplásmicos. De éstos, el complejo del Factor Nuclear kB (FNkB) es fundamental, pues es el activador de genes que regulan la síntesis de mediadores proinflamatorios y moléculas afines que son la piedra angular de la etiopatogenia de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección.

El FNkB es un heterodímero citosólico que está constituido por dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50 aunque también se han descrito otras como Rel, Rel B, v Rel y p52. En condiciones de reposo se encuentra inactivado por su inhibidor específico I kB que está constituido por las proteínas I kB alfa, I kB beta, I kB gamma, p105 y vCL3. Al desligarse de su inhibidor por la acción del complejo TRAF-6/TAK-1/TAB 1-2 trasloca al núcleo y además de activar genes de respuesta inflamatoria lo hace del gen que sintetiza I kB, evento de gran importancia pues inicia el aza y autorregulación negativa que bloquea la cascada molecular de la síntesis de citocinas una vez erradicada la infección (figura 3).¹⁴

El proceso inflamatorio mediado por la liberación de citocinas una vez activada la inmunidad innata produce modificaciones importantes en la coagulación, el endotelio y la respuesta inflamatoria, lo que constituye la tríada que induce daño tisular durante la sepsis.

Endotelio

El endotelio está constituido por células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y conforman la interfase entre sangre y tejidos. La superficie total de esta población celular es de aproximadamente 1,000 m². Las células endoteliales no solamente funcionan como recubrimiento sino que tienen funciones biológicas fundamentales como son:¹⁵

- Modulación de la coagulación.
- Regulación del flujo microvascular.
- Expresión de moléculas de adhesión.

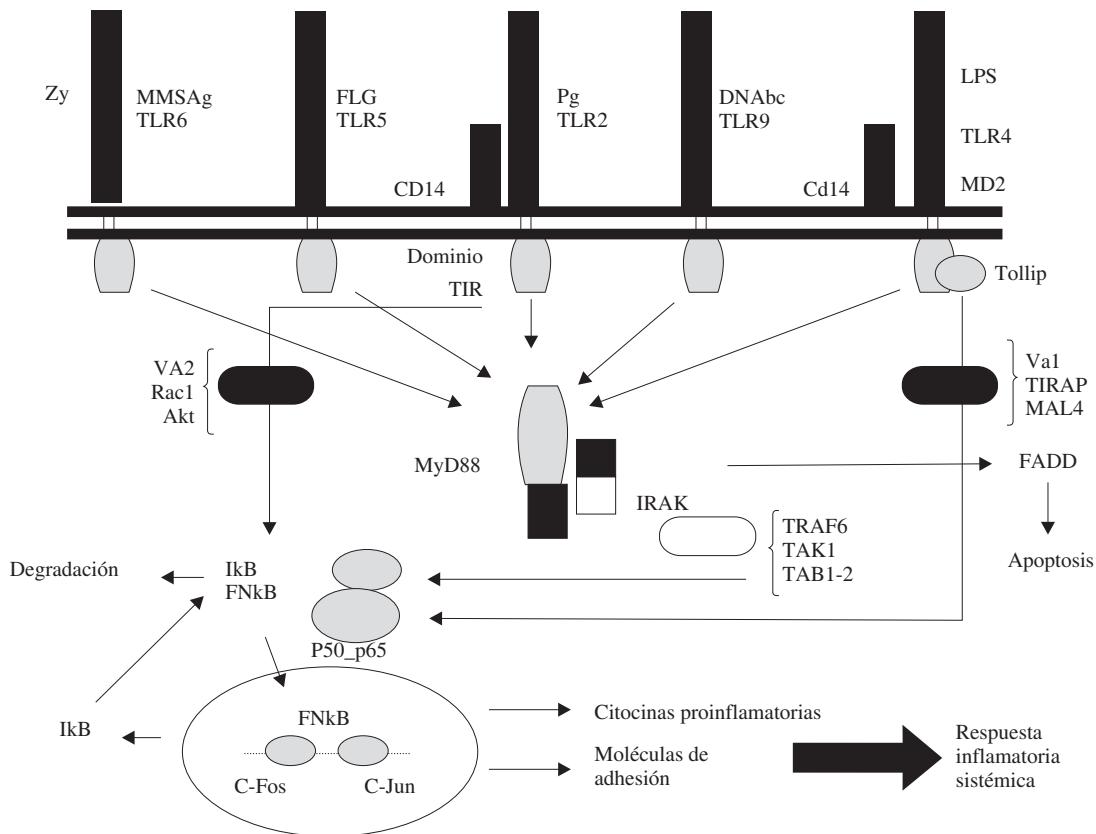


Figura 3. Mecanismo de la Inmunidad Innata como mediador de respuesta inflamatoria sistémica.

TLR: Toll Like Receptors. **Zy:** Zymozán. **MMSAg:** Antígenos de mycobacterias, mycoplasma y espiroqueta. **Pg:** Peptidoglicano. **DNAbc:** DNA bacteriano. **LPS:** Lipopolisacárido. **CD14:** Proteína de membrana CD14. **MD-2:** Proteína de membrana MD-2. **TIR:** Dominio intrace-
lular de TLR. **Tollip:** Proteína que interactúa con Toll. **MyD 88:** Factor de diferenciación mieloide 88. **IRAK:** Receptor de cinasa asociado a interleucina 1. **Val:** Vía alterna de activación de factor nuclear kappa-Beta. **TIRAP:** Proteína adaptadora del dominio TIR. **MAL-4:** Adap-
tador de MyD 88. **VA-2:** Vía alterna de activación de factor nuclear kappa-beta. **RaC 1:** Familia de proteínas Rho JTPasa. **AKT:** Siste-
ma de protein-cinasa. **TRAF 6:** Factor asociado al receptor de necrosis tumoral. **TAK-1:** Factor de crecimiento transformante beta
activado por cinasa. **TAB1-2:** Proteínas fijadoras de TAK-1. **FADD:** Proteínas asociadas a FAS. **FNkB:** Factor nuclear kappa-beta. **IKB:**
Inhibidor del factor nuclear kappa-beta. **C-Fos-c-Jun:** Genes de respuesta inflamatoria.

- Regulación de la migración de células a los tejidos.
- Modulación del tono vascular.

De las anteriores, la modulación de la coagulación es función fundamental ya que ejerce una clara tendencia anticoagulante, la cual tiene como finalidad el mantener el flujo microvascular, que se realiza a través de los siguientes mecanismos:¹⁶

1. Expresión de trombomodulina, la cual tiene como función la fijación de la trombina, así como el incremento de la afinidad de ésta a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S) inactiva catalíticamente a los factores V y VIII.
2. A través de proteinglicanos como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial, se potencia la ac-

ión de inhibidores de coagulación como son la antitrombina III (ATIII) y el inhibidor del factor tisular.

3. Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno.
4. Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prostaciclina y óxido nítrico.
5. Expresión de difosfatasa de adenosina la cual hidroliza el difosfato de adenosina que es un agonista plaquetario.
6. En condiciones fisiológicas no expresa en su superficie moléculas de adhesión.
7. Regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

La activación de las células endoteliales es primordial fundamental en la patogénesis de la sepsis ya que una vez que

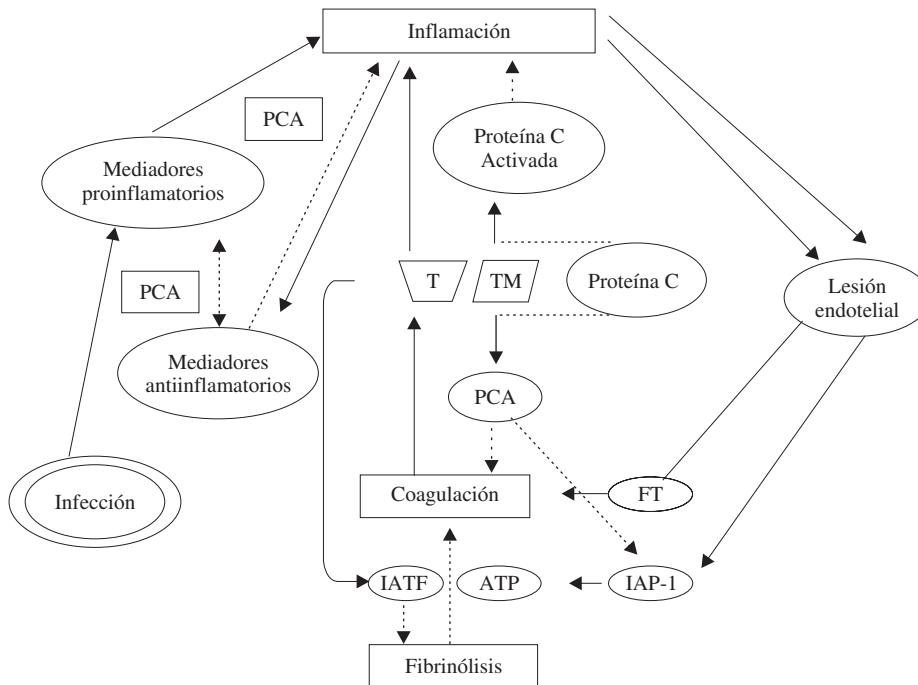


Figura 4. Inflamación–lesión endotelial-coagulación en sepsis. Efecto modulador de la proteína C activada. T: Trombina. TM: Trombomodulina. PCA: Proteína C activada. FT: Factor Tisular. IAP-1: Inactivador del activador del plasminógeno 1. ATP: Activador tisular del plasminógeno. IATF: Inhibidor activable por trombina de la fibrinólisis.

son activadas por endotoxinas y/o citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una vez activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión.^{17,18}

Asociado a este proceso, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato, hay incremento en la síntesis del FT, el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII, que aunado a la activación de la vía extrínseca del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante. Esto modifica de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.¹⁹⁻²²

Una vez que se inicia la cascada infección–inflamación–coagulopatía–mal funcionamiento endotelial, las células endoteliales al estimularse, producen en su superficie moléculas de adhesión dentro de las que destacan: P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular y molécula de adhesión vascular.¹ Los leucocitos interactúan con la célula endotelial y se inicia el proceso de marginación, adhesión, rodamiento y transmigración, que tiene como finalidad la protección tisular, pero se vuelve nocivo dado que los polimorfonucleares activados

liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que amplifican el daño tisular y endotelial. Los mecanismos de daño endotelial están íntimamente relacionados al proceso inflamatorio en la forma siguiente:²³⁻²⁸

1. Los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales vía moléculas de adhesión, producen lesión celular a través de radicales libres y enzimas proteolíticas como la elastasa. Se ha demostrado en modelos experimentales que el FNT alfa, potencia la acción tóxica de los polimorfonucleares. Este mecanismo de daño es importante en el paciente con sepsis, dado que productos de degranulación de neutrófilos como son la elastasa y la lactoferrina incrementan sus niveles en presencia de FNT alfa y están asociados a mal pronóstico.
2. Las citocinas principalmente el FNT alfa y la IL-6 inducen apoptosis de las células endoteliales.
3. Linfocitos T citotóxicos y células naturales asesinas activadas por citocinas lesionan el endotelio vascular.
4. El mecanismo de isquemia-reperfusión a través de sus mediadores como son: citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión, disminuyen los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis, además de amplificar la respuesta inflamatoria local.
5. La proteína C reactiva durante la fase aguda estimulado por IL-6 y usando como cofactor a la fosfolipasa A2 que es una enzima secretada por el endotelio dañado, activa el complemento. Los productos del complemento activado a

nivel endotelial amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la síntesis de factor tisular.

Coagulación

La respuesta inflamatoria que se presenta en sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante y las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes.²⁹

La activación de la coagulación en sepsis grave es de etiología multifactorial y la inducción de la expresión del factor tisular a nivel endotelial por la endotoxina es fundamental. Una vez expresado el factor tisular se activa la coagulación y la generación de trombina.³⁰

La trombina es una molécula de compleja actividad dado que además de su acción procoagulante tiene las siguientes funciones:

- Induce la proliferación celular mediante la estimulación de mitógenos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante beta.
- Amplifica la respuesta inflamatoria a través de mediar la expresión de moléculas de adhesión y ser quimiotáctica directa para polimorfonucleares, los cuales a nivel tisular acentúan la lesión por la liberación de enzimas proteolíticas como la elastasa, la cual entre otras funciones tiene la capacidad de inactivar al inhibidor de antitrombina III.

La trombina se une a la trombomodulina que es una de las proteínas inhibidoras del estado procoagulable en la microcirculación. Esta interacción bloquea la unión del fibrinógeno, plaquetas y factor V a la trombomodulina y a su vez el complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C. La proteína C activada (PCA) debe disociarse de su receptor para interactuar con la proteína S y funcionar como anticoagulante inactivando al factor Va.

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de células endoteliales es mucho más grande en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos, lo que equivale a una concentración de trombomodulina en el lecho microvascular de 500 nmol/L. Por este motivo la trombina generada por la activación de la coagulación es rápidamente removida de la microcirculación por la trombomodulina. La PCA mantiene la permeabilidad microvascular, pero al persistir el proceso inflamatorio se inhibe la expresión de trombomodulina lo que resulta en menor expresión de PCA que junto al consumo de ésta resulta en trombosis microvascular que se amplifica por inhibición de la fibrinólisis debido al incremento de la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Este proceso evoluciona a disfunción orgánica múltiple.³¹

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave secundaria a infecciones por: Gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas*, *E. coli*, etc.), Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus sp*, etc.) se ha demostrado que los niveles de PCA disminuyen hasta en un 85% de lo normal, lo cual se asocia a la respuesta inflamatoria sistémica intensa y elevada mortalidad. La PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial por su acción anti-trombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria. La actividad anti-trombótica y pro-fibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la generación de factores activados, inhibición en la generación de trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, lo que resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva, secundaria a mayor actividad de plasmina. La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y su función moduladora sobre diferentes funciones celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y en equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas en este aspecto de la PCA son:³²⁻³⁴ (figura 4).

- La PCA inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa e IL-1^a por bloqueo de la translocación del FNkB al núcleo celular.
- Desacopla la interacción del lipopolisacárido sobre los receptores CD14 del sistema mononuclear.
- Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión.
- Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina-E.
- Modula la respuesta inmune a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.

Inflamación

La infección, la inflamación y la lesión de isquemia-reperfusión inducen la producción de múltiples mediadores que inician, perpetúan y amplifican la respuesta inflamatoria sistémica, estos mediadores incluyen enzimas lisosomales, radicales libres de oxígeno, mediadores lipídicos, óxido nítrico y citocinas. Las citocinas son mediadores fundamentales de la respuesta inflamatoria ya que regulan múltiples funciones celulares como son: crecimiento celular, activación celular, inmunidad, inflamación, reparación tisular, fibrosis y quimiotaxis; se liberan una vez activada la inmunidad innata y su función es proteger la homeostasis y promover la curación,

pero en condiciones de estimulación intensa como se ve en la sepsis son responsables del choque con vasodilatación, disfunción de bomba, disfunción endotelial, síndrome de fuga capilar y fiebre. Los neutrófilos normalmente circulan en la sangre en el flujo central pero rápidamente se incorporan al intersticio tisular por un mecanismo mediado por las moléculas de adhesión, las cuales inician el proceso de adherencia, rolamiento e internalización tisular. Una vez que el polimorfonuclear alcanza el intersticio libera una serie de enzimas que tienen como finalidad destruir las bacterias. En la sepsis los productos tóxicos liberados del neutrófilo inducen daño tisular y endotelial intenso que perpetúa el círculo vicioso de inflamación-disfunción endotelial-coagulación.³⁵⁻³⁷

Referencias

1. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990; 39:31-34.
2. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med 2001; 29:109-116.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310.
4. Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. Clin Chest med 1996; 17: 75-82.
5. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines of the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.
6. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. Crit Care Med 2000; 28: 232-235.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256.
8. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J et al. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. Crit Care Med 2003; 3: 260-264.
9. Opal M. Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem. Scand J Infect Dis 2003; 9: 529-534.
10. Carrillo ER, Nuñez FN. Systemic inflammatory response syndrome: new concepts. Gac Med Mex 2001; 137: 127-134.
11. Carrillo ER. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. Rev Asoc Mex Med Crit Int 2001; 15: 92-95.
12. Janeway JCA, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive innate response. Semin Immunol 1998; 10: 349-350.
13. Carrillo ER, González JA. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales. Cir Ciruj 2002; 70: 433-441.
14. Carrillo ER. Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis. Cir Ciruj 2003; 71: 252-258.
15. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91: 3527-3561.
16. Cerik H, Sacha Z. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. Crit care med 2001; 29: S21-S27.
17. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanodou A et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. Crit Care Med 2000; 28: 451-457.
18. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A et al. Changes of the hemostatic network in critically ill patients: is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? Crit Care Med 2000; 28: 445-450.
19. De Jonge E, Levi M, Van der Poll T. Coagulation abnormalities in sepsis: relation with inflammatory responses. Curr Op Crit Care 2000; 6: 317-322.
20. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. Thromb Res 1999; 94: 95-101.
21. Vervloet MG, Thijs LG, Jack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 33-44.
22. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ system. Crit Care Med 2001; 29: S99-S106.
23. Sessler C, Windsor A, Schwartz M. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. Am J Respir Crit Care med 1995; 151: 1420-1427.
24. Xu H, Gonzalo JA, St Pierre Y et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. J Exp Med 1994; 180: 95-109.
25. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tehtehring and signaling molecules. Immunol Today 1992; 13: 93-100.
26. Kyriakides C, Austen WG Jr, Wang Y et al. Neutrophil mediated remote organ injury after lower torso ischemia and reperfusion is selectin and complement dependent. J Trauma 2000; 48: 32-38.
27. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB et al. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. J Infect Dis 1998; 177: 81-87.
28. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? Circulation 1999; 100: 96-102.
29. Corrigan JJ, Ray WL, May N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. N Engl J Med 1968; 279: 851-856.
30. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. World J Surg 1998; 22: 179-186.
31. Faust NS, Heyderman SR, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. Crit Care Med 2001; 29: S62-S68.
32. Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C *versus* protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001; 29: S69-S74.
33. Gordon B, Artigas A, Dellinger P et al. Clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: the role of activated protein C in severe sepsis. Crit Care Med 2001; 29: S75-S77.
34. Fisher JC, Yan BS. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. Crit Care Med 2000; 28: S49-S56.
35. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000; 16: 337-352.
36. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1999; 27: 452-453.
37. Heumann D, Glauser MP, Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock. Curr Opin Microbiol 1998; 149-155.
38. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the european prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274: 639-644.
39. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. Int Care Med 1998; 24: 206-216.
40. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al. National Nosocomial Infections Surveillance System: Nosocomial Infections in Medical Intensive Care Units In The United States. Crit Care Med 1999; 27: 887-892.