



Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico

Alfredo Cabrera Rayo,* Guadalupe Laguna Hernández,** Guadalupe López Huerta,*** Asisclo Villagómez Ortiz,* Raquel Méndez Reyes,* Ricardo Guzmán Gómez*

RESUMEN

En medicina crítica existen pocas áreas que generen tanto interés, investigación y frustración, como la sepsis, y es que a pesar de los avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos, la morbilidad y mortalidad todavía son elevadas. La sepsis es la reacción sistémica exagerada del huésped a la infección que altera la homeostasis a través de una cascada descontrolada de inflamación, inmunosupresión, trastornos en la coagulación y alteración de la fibrinólisis. El daño a la microcirculación provoca hipoxia tisular global y daño directo a los tejidos, que suele conducir a los pacientes a choque, disfunción orgánica múltiple y muerte. Este trabajo aborda los principales mecanismos fisiopatológicos de la respuesta del huésped a la invasión por microorganismos patógenos, que incluye la liberación de citocinas proinflamatorias, la inmunosupresión, la afección en la cascada de coagulación y la importancia de la susceptibilidad genética a la sepsis.

Palabras clave: fisiopatología, sepsis, choque séptico.

ABSTRACT

Few spaces exist in critical medicine that have woken up so much interest, investigation and frustration as sepsis. In spite of the advances in diagnostic and therapeutic methods, the morbidity and mortality keep on being unacceptably elevated. Sepsis is the systemic reaction exaggerated of the guest to the infection that alters the homeostasis through a waterfall gone out of control of inflammation, immunosuppression, upsets in the coagulation and the fibrinolysis' alteration. Damage provokes hypoxia to microcirculation and direct damage to the tissues that usually leads patients to shock, multiple organic dysfunction and death. This paper includes the main physiopathological mechanisms of host response to pathogen microorganisms invasion, including proinflammatory cytokines release, immunosuppression, coagulation cascade affection and the importance of genetic susceptibility to sepsis.

Key words: pathophysiology, sepsis, septic shock.

Anteriormente para hacer un diagnóstico de sepsis era necesario que en el hemocultivo existieran bacterias; sin embargo, esto se observa en menos de 50% de los casos, lo que contribuye a confusión en las definiciones.¹

En diciembre de 2001 el Colegio Americano de Farmacología Clínica, la Sociedad de Cuidados Críticos en Medicina, la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Terapia Intensiva organizaron un consenso para actualizar las definiciones relacionadas con la sepsis (cuadro 1).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en Estados Unidos y la principal en el mundo en las unidades de terapia intensiva no cardiológicas. Se estima que cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis y que su incidencia se incrementó en 139% durante la última década.² En el año 2001 se reportó que 750,000 personas egresaron de hospitales estadounidenses con diagnóstico de sepsis. La incidencia registrada fue de

* Unidad de medicina crítica.
** Servicio de urgencias adultos.
*** Servicio de medicina preventiva.
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de medicina crítica. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. E-mail: cabrerarayoaalfredo@hayoo.com.mx

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

Cuadro 1. Definiciones relacionadas con la sepsis

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Es la respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos, manifestada por dos o más de los siguientes criterios: 1. Frecuencia cardíaca > 90/min 2. Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO ₂ menor de 32 mmHg 3. Leucocitos > 12,000 mm ³ , < 4,000 mm ³ o >10% de bandas 4. Temperatura > 38°C o < 36°C
Sepsis	Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El diagnóstico requiere por lo menos dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un proceso infeccioso evidente
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental
Choque séptico	Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir (pero no están limitadas a) acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental
Disfunción orgánica múltiple	Función orgánica alterada en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención

300 casos por cada 100,000 habitantes, y la mortalidad de 18.6%. En los países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100,000 personas. La mortalidad en pacientes hospitalizados en salas generales y de terapia intensiva es de 25 a 30% y de 34 a 54%, respectivamente. En Europa y Norteamérica la sepsis y el choque séptico en conjunto son la principal causa de muerte en pacientes que ingresan a terapia intensiva, con mortalidad asociada de 30 a 45%.³

En México se reportaron los resultados de una encuesta realizada en 18 unidades de terapia intensiva y la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso en 85% de estas unidades. La principal causa de sepsis en la mayoría de los casos fue la neumonía (44%), seguida por la pancreatitis aguda grave (11%) y las infecciones de heridas quirúrgicas (11%). El choque séptico fue la primera causa de defunción en 8 de las 18 unidades de medicina crítica.⁴

En la unidad de Cuidados intensivos del Hospital regional 1º de Octubre, en la Ciudad de México, la sepsis y el choque séptico ocuparon el primer lugar en diagnóstico de ingreso, egreso y defunción durante el año 2005. Un año antes también fue la primera causa de ingreso y egreso, con mortalidad asociada de 27%. La abdominal fue la principal causa de sepsis, seguida por la neumonía aguda grave de origen comunitario (datos no publicados).

En relación con el costo económico, la atención aproximada de este grupo de pacientes representa un gasto de 5 a 10 mil millones de dólares anuales.⁵

FISIOPATOLOGÍA

La sepsis es una respuesta sistémica excesiva a un proceso infeccioso en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria y que se expresa con manifestaciones clínicas anormales.

La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 µg/mL, pero puede incrementarse hasta 100 µg/mL en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD₁₄ en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Un segundo papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir

este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que desencadena neutralización del lipopolisacárido, de forma que se establece, en teoría, equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilita la fagocitosis de bacterias gramnegativas.

Citocinas y sepsis

La inyección experimental de lipopolisacáridos reproduce muchos de los signos y síntomas clínicos de la sepsis, incluidas la fiebre, la hipotensión y la liberación secuencial de citocinas proinflamatorias, y se inicia con el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1 α , IL-1 β), que se producen en término de minutos a horas después del contacto entre el lipopolisacárido y los receptores específicos localizados en la membrana de monocitos-macrófagos, neutrófilos y células endoteliales del huésped.⁶

Factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral α fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis. Cerami y Beutler establecieron esta relación mientras buscaban el factor responsable del desgaste muscular que tienen los pacientes con procesos infecciosos crónicos (de ahí su nombre inicial de caquectina).

La relación del factor de necrosis tumoral en la sepsis se demuestra con los siguientes datos: *a*) el factor de necrosis tumoral se detecta en animales a los que se les inyecta lipopolisacárido, *b*) en experimentos, los animales con deficiencia de factor de necrosis tumoral toleran los efectos de la inyección de lipopolisacárido, *c*) la inyección de factor de necrosis tumoral causa la misma fisiopatología que la inyección de lipopolisacárido, y *d*) la administración de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral previene los efectos adversos de la infusión de lipopolisacárido.

El factor de necrosis tumoral puede unirse a cualquiera de sus dos receptores de membrana (tipo I o II). La unión a cada receptor causa efectos sistémicos específicos que se señalan en el cuadro 2.

Interleucina 1

Tiene tres componentes: IL-1 α , IL-1 β y receptor antagónico de la IL-1. La IL-1 β tiene mayor expresión

Cuadro 2. Efectos sistémicos de la unión del factor de necrosis tumoral con sus receptores

<i>Unión a receptor tipo I</i>	<i>Unión a receptor tipo II</i>
Liberación de IL-6	Promueve la unión al receptor tipo I
Aumento en catabolismo de la trombomodulina	
Activación de fibrinólisis	
Citotoxicidad	
Inducción de óxido nítrico	
Activación de neutrófilos	
Fiebre	

durante la sepsis y sus efectos clínicos son similares a los del factor de necrosis tumoral. La interleucina 1, al igual que el factor de necrosis tumoral, puede unirse a cualquiera de dos receptores de membrana (tipo I y II). La unión al receptor I produce: fiebre, hipotensión, producción de proteínas hepáticas de fase aguda, síntesis de IL-6, aumento en la expresión de factor tisular, migración pulmonar de leucocitos y disminución en la expresión de trombomodulina, entre otros efectos sistémicos.

El receptor antagónico de la IL-1 es un inhibidor de su actividad. Esta sustancia se fija al receptor de membrana de la IL-1 prácticamente con la misma afinidad que la citocina. El resultado final es el bloqueo de la actividad biológica de la IL-1. Esta capacidad para limitar su expresión es motivo de estudio; sin embargo, este bloqueo no se traduce en disminución de la mortalidad.⁷

Interleucina 6

Es una glucoproteína de 22-29 kDa producida por activación de monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos activados tipo B o T. Su producción induce una respuesta sistémica de fase aguda, crecimiento de células B y maduración de megacariocitos, y mejora la actividad de las células asesinas e induce la diferenciación de células T; sin embargo, se considera que su toxicidad sólo se expresa ante otras citocinas proinflamatorias.

Interleucina 8

Este péptido de sólo 10 kDa se sintetiza por monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales

a través de la estimulación de lipopolisacárido, factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-2. Recluta células inflamatorias hacia el tejido lesionado de forma que estimula la quimiotaxis, aumenta la liberación de enzimas lisosomales e inhibe la expresión de moléculas de adhesión. El papel de la IL-8 en la patogénesis de la sepsis aún se analiza; sin embargo, en un estudio sus concentraciones séricas se correlacionaron directamente con mayor mortalidad.⁸

Interleucina 10

Es una citocina inmunorreguladora de 18-35 kDa sintetizada por monocitos, macrófagos, células T y B. Los efectos biológicos incluyen la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-8, interferón, células T auxiliares, células asesinas, mastocitos y células B, además, incrementa la concentración de receptor antagonista de la IL-1.

Supresión inmunológica

El complejo lipopolisacárido-receptor específico en macrófagos y neutrófilos está programado para secretar citocinas con dos perfiles distintos y antagonistas. Las células cooperadoras T tipo 1 (Th1) secretan citocinas con efecto proinflamatorio (factor de necrosis tumoral α , así como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e interferón α), mientras las células cooperadoras T tipo 2 (Th2) secretan citocinas con efecto antiinflamatorio (IL-4 e IL-10). Los factores que determinan si las células T tendrán respuestas Th1 o Th2 se desconocen, pero pueden influir el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo bacteriano y el sitio de infección.

Anergia es la falta de respuesta a un antígeno. Las células cooperadoras T son anérgicas cuando fallan para proliferar o secretar citocinas en respuesta a antígenos específicos. Durante la sepsis existe linfopenia, pérdida de linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas, con la consecuente disminución en la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y presentación de antígenos, respectivamente, lo que da como resultado disminución en la respuesta inmunológica. Este profundo estado de inmunosupresión desarrollado durante infecciones persistentes y prolongadas se correlaciona con el incremento en la gravedad de la enfermedad y mayores índices de mortalidad.⁹

Defensinas

Las defensinas son una familia de pequeños péptidos (3.5-4.5 kDa) secretados por fagocitos como respuesta a los mediadores proinflamatorios. Existen dos subgrupos de defensinas: α y β , y aunque ambas poseen amplio espectro contra bacterias, hongos y algunos virus, la defensina β es la principal responsable de esta respuesta. Se libera estimulada por el lipopolisacárido y el factor de necrosis tumoral α y se expresa sobre todo en los riñones, la piel y el epitelio traqueobronquial. Algunas defensinas bloquean los receptores adrenocorticotrópicos al inhibir la inmunosupresión por esteroides adrenales durante la infección aguda; otras localizadas en las células intestinales son responsables de proteger este órgano de la invasión microbiana por traslocación.

La función del endotelio y la coagulación

A pesar de tener sus propios receptores, el IL-1, el factor de necrosis tumoral α y el interferón γ tienen efectos sinérgicos y comparten algunas de sus manifestaciones clínicas. La unión del lipopolisacárido con sus receptores endoteliales genera un número de segundos mensajeros, como las proteínas G, la adenilciclase y la fosfolipasa A2 y C. Además, induce transcripción de algunos genes, incluidos los que generan moléculas de adhesión intracelular 1, moléculas de adhesión leucocito-endotelio, factor tisular, activador del plasminógeno tipo urocinasa e inhibidor del activador del plasminógeno 1; que por diferentes vías inician el proceso de adhesión y migración de granulocitos, con lo que favorecen lesión del endotelio vascular por leucostasis y liberación a partir de estos granulocitos atrapados, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que aumentan el daño endotelial y tisular y generan aumento en la permeabilidad vascular.

Durante la sepsis las células endoteliales pierden trombomodulina y heparansulfato (que actúa como cofactor para la antitrombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C, que al igual que su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente factor Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio procoagulante-anticoagulante con franco predominio procoagulante, que provoca trombosis

microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple.

El equilibrio de oxígeno durante la sepsis

Durante la sepsis el consumo celular de oxígeno inicialmente se incrementa. Este aumento se compensa por un mayor aporte y luego por un aumento en la fracción de extracción de oxígeno desde el capilar hasta la célula. Sin embargo, a medida que el proceso infeccioso se perpetúa y progresa, el consumo celular de oxígeno depende directamente del mayor aporte y la caída de éste se asocia con alteraciones en la fracción de extracción de oxígeno, que limita el aporte necesario para cubrir las demandas celulares, esto se conoce como dependencia patológica al transporte de oxígeno, que se traduce en hipoxia celular, metabolismo anaerobio, incremento en la concentración de lactato sérico y alteraciones en la concentración de la saturación venosa central de oxígeno. Uno de los propósitos del tratamiento es evitar esta disfunción celular, que en última instancia es causa de muerte.

Predisposición genética a sepsis

Estudios recientes demostraron que pacientes homocigotos para factor de necrosis tumoral B2 tienen elevadas concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral α y mayor mortalidad por sepsis. La posibilidad de un polimorfismo genético capaz de proteger contra el choque séptico, o bien incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas, actualmente está en investigación.

MyD88 es una proteína citoplasmática implicada en la patogenia de la sepsis. Ensayos *in vivo* con modelos animales demuestran que la deficiencia de esta proteí-

na confiere una alta susceptibilidad a las infecciones bacterianas.¹⁰

CONCLUSIÓN

La sepsis y el choque séptico son las principales causas de ingreso, egreso y defunción en la mayor parte de las unidades de medicina crítica en el mundo. Un mejor entendimiento en sus mecanismos fisiopatológicos permitirá reducir la gran morbilidad y mortalidad asociadas con estas afecciones.

REFERENCIAS

1. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
2. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States 1979-1987. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1990;39:31-34.
3. Palencia E. Epidemiología de la sepsis. *REMI* 2004;4(7):C1. <http://remi.uninet.edu/2004/07/REMICO1b.htm>
4. González Chávez A, Conde Mercado JM. Epidemiología y etiología en sepsis y disfunción orgánica múltiple. En: *Cuidados intensivos en el paciente séptico*. México: Prado 2002;pp:1-18.
5. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome: Definitions and clinical implications. *Crit Care Clin* 1989;5:1-8.
6. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
7. Fisher C, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994;271:1835-43.
8. Zee KJ, De Foege LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and alter IL-1 administration. *J Immunol* 1991;146:3478-82.
9. Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
10. Takeuchi O, Hocino K, Akira S. Cutting edge: TLR-2 deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol* 2000;165:5392-6.