

Fisiopatología de la septicemia: un enfoque molecular

Juan Pablo Membreño Mann*

RESUMEN

La septicemia es una de las principales causas de morbilidad en las unidades de terapia intensiva; según el padecimiento asociado, la mortalidad estimada es de 20 a 50% de los casos. Esta afección se distingue no sólo por tener un origen infeccioso, sino por ocasionar diversas manifestaciones clínicas y bioquímicas determinadas por su fisiopatología. La inflamación y coagulación suelen estudiarse como fenómenos independientes; sin embargo, su participación en la septicemia es mutua. La septicemia implica un proceso proinflamatorio y procoagulante que, aunado a la disminución de la fibrinólisis, resulta en formación de trombos y subsiguiente disfunción orgánica múltiple. La infección por algún agente patógeno origina una respuesta inicial (local) mediada por monocitos. El factor tisular inicia la cascada de coagulación al transformar la protrombina en trombina, y a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina para activar la agregación plaquetaria. La trombina tiene funciones importantes en la coagulación e inflamación que dependen de su estado libre o en forma del complejo trombina-trombomodulina. El organismo está constituido por tres sistemas anticoagulantes: la proteína C activada, la antitrombina III (AT III) y el inhibidor del factor tisular. Los biomarcadores derivados de la activación endotelial durante la septicemia mejor estudiados comprenden: moléculas de adhesión (E-selectina [ELAM-1], ICAM-1, VCAM-1); trombomodulina; factor de Von Willebrand; factor fisular; receptor de trombina; IL-6; proteína C activada; antitrombina III. Algunos autores han estudiado la relación entre biomarcadores y gravedad de la inflamación sistémica, además del pronóstico de pacientes con septicemia.

Palabras clave: septicemia, inflamación, coagulación, biomarcadores.

ABSTRACT

Sepsis is a main cause for morbidity in intensive therapy units. Its mortality goes from 20 to 50%, according to the associated illness. This condition has not only an infectious origin, but causes several clinical and biochemical manifestations determined by its physiopathology. Inflammation and coagulation are usually studied as independent phenomenon; nevertheless, its participation in sepsis is interdependent. Sepsis is a proinflammatory and procoagulation process that with fibrinolysis decrease causes thrombus formation and subsequent multiple organic dysfunction. When a pathogenic agent invades the organism there is a local initial monocyte-mediated response. Tissue factor detonate the coagulation cascade transforming the circulating prothrombin into thrombin, and fibrinogen into fibrin, and activating platelet aggregation. Thrombin has important functions in coagulation and inflammation, depending on its free state or in thrombin-thrombomodulin complex. Three anticoagulation systems constitute the organism: activated protein C, antithrombin III (AT III) and inhibitor of tissue factor. Most studied biomarkers derived from endothelial activation in septicemia are: adhesion molecules (E-selectine [ELAM-1], ICAM-1, VCAM-1); thrombomodulin; Von Willebrand factor; tissue factor; thrombin receptors; IL-6; activated C protein, and antithrombin III. Some studies have evaluated relationship between these biomarkers with seriousness of systemic inflammation, sepsis and its prognosis.

Key words: Sepsis, inflammation, coagulation, biomarkers.

* Medicina del Paciente en Estado Crítico de la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Membreño Mann. Centro Médico ABC, Sur 136 núm. 116, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. E-mail: juanpablo_mm@yahoo.com.mx
Recibido: enero, 2008. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Membreño MJP. Fisiopatología de la septicemia: un enfoque molecular. Med Int Mex 2008;24(4):304-12.

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

La septicemia es una de las principales causas de morbilidad en las unidades de terapia intensiva; según el padecimiento asociado, la mortalidad estimada es de 20 a 50% de los casos. La septicemia puede desaparecer de manera espontánea o tornarse grave y desencadenar disfunción orgánica múltiple o choque séptico. Este último es la causa más frecuente de mortalidad en dichas unidades y la número 13 de defunciones en Estados Unidos.

La incidencia de septicemia se ha elevado en los últimos 20 años. Su crecimiento anual es de 8.7%, quizás

porque su diagnóstico se realiza oportunamente, ya sea por incidencia de infecciones nosocomiales, mayor esperanza de vida, procedimientos invasores, trasplantes, quimioterapia, radioterapia y prescripción indiscriminada de antibióticos de amplio espectro que han originado cepas multirresistentes. En Estados Unidos ocurren cerca de 500,000 casos de septicemia al año, de los cuales 40% resulta en choque séptico.¹

La septicemia es un tema controvertido, desde su definición hasta el tratamiento. Se consideraba una infección sistémica, cuyo diagnóstico requería la confirmación de un foco infeccioso. Luego se observaron pacientes con manifestaciones clínicas y bioquímicas similares, pero sin cultivos positivos o agente causal, aun con la adecuada respuesta al tratamiento. Con el paso del tiempo ha cambiado la definición de septicemia.^{2,3} En el consenso de 1992, realizado por el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), se consideraron las siguientes definiciones:

- 1) Bacteriemia: coexistencia de bacterias en el torrente sanguíneo, obtenidas por hemocultivo.
- 2) Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: existencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C.
 - Frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o PCO₂ menor de 32 mmHg al nivel del mar.
 - Concentración de leucocitos mayor a 12,000/mm³, menor de 4,000/mm³ o más de 10% de formas en banda.
- 3) Septicemia: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.
- 4) Septicemia grave: septicemia relacionada con insuficiencia orgánica.
- 5) Hipotensión asociada con septicemia: tensión sistólica menor de 90 mmHg o disminución de 40 mmHg por debajo de la tensión basal.
- 6) Choque séptico: hipotensión asociada con septicemia sin reacción al tratamiento, aun con adecuada reposición hídrica y administración de vasopresores.
- 7) Disfunción orgánica múltiple: disminución en la función de uno o más órganos vitales; pacientes con enfermedad aguda incapaces de mantener la homeostasis sin apoyo médico.

En el consenso del 2001, realizado por el ACCP, la SCCM, la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), la *American Thoracic Society* (ATS) y la *Surgical Infection Society* (SIS), se anexaron algunas consideraciones. También se incluyó el término ‘pseudocepticemia’, el cual contempla diversos signos y hallazgos bioquímicos para que el médico considere a los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de causa infecciosa. Parte de estos hallazgos comprenden signos de disfunción orgánica temprana, como:

- 1) Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- 2) Oliguria aguda (uresis $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$)
- 3) Incremento de creatinina ($> 0.5 \text{ mg/dL}$)
- 4) Alteraciones en la coagulación ($\text{INR} > 1.5$ o $\text{TPT} > 60 \text{ seg}$)
- 5) Trombocitopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$)
- 6) Íleo
- 7) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $> 4 \text{ mg/dL}$)

Ninguno de estos signos es específico de septicemia; su diagnóstico oportuno puede ser difícil de establecer, por lo que el médico deberá evaluar cada día la evolución del paciente y si existe la sospecha clínica del diagnóstico, utilizará el término ‘pseudocepticemia’. Para complementar este abordaje diagnóstico se propuso la nemotecnia PIRO, que significa:

- Predisposición (estado premórbido que hace al paciente susceptible)
- Infección
- Respuesta (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, signos de septicemia)
- Órganos con disfunción

Este abordaje ilustra la dificultad para establecer el diagnóstico, así como lo complejo y variable que puede tornarse la septicemia.

Hoy en día se considera una afección que no sólo tiene origen infeccioso, sino que ocasiona diversas manifestaciones (clínicas y bioquímicas) determinadas por su fisiopatología. En esta área se han centrado las investigaciones del último decenio.

En la disfunción orgánica múltiple intervienen diferentes factores; sin embargo, las citocinas tienen función importante en este proceso. Se han observado pacientes

con coagulopatía durante la septicemia, incluso antes de su manifestación clínica, la cual se debe al consumo de factores de coagulación y supresión del sistema fibrinolítico, que resultan en depósitos de fibrina en la microcirculación, responsable de la disfunción orgánica múltiple. La activación de la cascada de coagulación se relaciona con el pronóstico en pacientes con septicemia y choque séptico, lo que puede considerarse como insuficiencia hematólogica. Se ha propuesto el desarrollo de pruebas rápidas de diagnóstico para establecer el pronóstico en pacientes con septicemia temprana.^{4,5}

La insuficiencia orgánica múltiple se asocia con elevada mortalidad durante los primeros 28 días y, a su vez, con la cantidad de insuficiencias dentro de las primeras 48 horas.⁶ En los pacientes con septicemia sin insuficiencias orgánicas se estima una mortalidad de 15%, en comparación con los que tienen tres o más de éstas, cuya mortalidad aumenta a 70%. Las insuficiencias respiratoria, cardiovascular y renal ocasionan mortalidad elevada en los primeros 28 días, principalmente por cambios tempranos (primeras 24 horas) en los órganos.⁷ La identificación y el tratamiento oportuno mejoran el pronóstico de los pacientes con septicemia y choque séptico, sobre todo en las primeras 24 a 48 horas.⁸

INICIO DE LA SEPTICEMIA

Abarcar todos los conceptos y avances relacionados con la fisiopatología de la septicemia es alentador, pues el conocimiento en esta área ha aumentado en los últimos decenios. Esta revisión se centrará en generalidades, función del endotelio (proceso de inflamación-trombosis) y biomarcadores de disfunción endotelial durante la septicemia.

La septicemia se origina por bacterias, hongos o virus. Los agentes causales más frecuentes son las bacterias gramnegativas; en éstas, las endotoxinas constituidas por lipopolisacáridos originan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Otras reacciones similares se deben a exotoxinas de bacterias grampositivas, las cuales están compuestas por: peptidoglucanos, ácido lipoteicólico, lipoproteínas, ADN, glucolípidos, fragmentos de la pared celular, enterotoxinas, proteasas, virus y levaduras. Estas moléculas reciben el nombre de patrones moleculares asociados con agentes patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Los PAMP se ligan a receptores pseudo Toll, de los

cuales se conocen 13 tipos, según el patrón molecular que reconozcan. De éstos, nueve son los más estudiados:

- TLR1-2: peptidoglucanos de bacterias grampositivas
- TLR3: virus ARN
- TLR4: lipopolisacárido de bacterias gramnegativas
- TLR5: flagelina bacteriana
- TLR6-2: lipopéptidos y peptidoglucanos derivados de *Mycoplasma*
- TLR7: componentes antivirales pequeños
- TLR9: ADN bacteriano

La unión de patrones moleculares asociados con agentes patógenos y receptores pseudo Toll desencadena diversas reacciones que fosforilan al inhibidor del factor nuclear κ-B (NF-κB). Posteriormente se libera NF-κB (principal iniciador de la respuesta celular inflamatoria), se transloca hacia el núcleo y se une a la región promotora de los genes de respuesta inflamatoria, principalmente c-Fos y c-Jun, para iniciar la síntesis de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

El sistema del complemento es otra forma de activación de la respuesta inmunitaria. Es un conjunto de 30 proteínas formadas por múltiples componentes. Cuenta con tres vías de activación: la clásica, la alterna y la del complejo MB-Lectina. La vía clásica se activa por el complejo antígeno-anticuerpo y la alterna por lipopolisacáridos. Ambas convergen en el *complejo de ataque de membrana*, cuya función es lisar las células extrañas del organismo y originar “agujeros” en sus membranas, además de activar la coagulación e inflamación. Se sabe poco de la activación de la lectina.

Cuando las bacterias invaden la sangre, la proteína C3 (molécula iniciadora de la vía alterna del complemento) se fragmenta en C3a y C3b mediante convertasas. La porción C3b se liga con la pared bacteriana (lipopolisacáridos) para estimular la quimiotaxis y fagocitosis. Esta reacción recluta macrófagos e incrementa la permeabilidad endotelial.

Cuando se activan los macrófagos, monocitos y neutrófilos se produce el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), cuyas funciones principales son:

- Estimular los monocitos y macrófagos
- Liberar el factor tisular
- Liberar el factor activador de plaquetas
- Elevar la temperatura

- Disminuir la concentración del activador tisular del plasminógeno
- Aumentar la concentración del inhibidor del factor tisular de plasminógeno-1 (PAI-1).

El TNF- α es la primera citocina liberada en la septicemia (primeras 3 a 4 horas) y se relaciona con la fiebre. Cuando el paciente manifiesta este signo, disminuye la concentración del TNF- α ; por tanto, es un mal marcador diagnóstico y pronóstico.

Otra citocina liberada por estas células es la IL-1 (su función es similar a la del TNF- α). En estudios con animales se asoció con fiebre, hipotensión arterial e infiltrados leucocitarios pulmonares.

Los monocitos y las células endoteliales activadas producen IL-6 (marcador de inflamación sistémica relacionada con fiebre sin hipotensión). En comparación con el TNF- α , sus concentraciones se mantienen elevadas durante la septicemia. Sus funciones destacadas incluyen:

- Liberar el factor tisular
- Producir proteína C reactiva
- Activar los linfocitos T
- Quimiotaxis de neutrófilos al sitio de la infección

Los linfocitos T colaboradores, linfocitos B, monocitos y macrófagos activados secretan IL-10 (principal citocina antiinflamatoria). La IL-10 disminuye la producción de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 mediante monocitos y estimula la de IL-1 α . También disminuye la expresión del factor tisular de los monocitos. Sus concentraciones séricas se relacionan con la gravedad de la enfermedad. La función inflamatoria de IL-6 y TNF- α se contrapone con la acción antiinflamatoria de IL-10, que puede suprimirla y aumentar la inflamación.

INFLAMACIÓN Y COAGULACIÓN

La inflamación y coagulación suelen estudiarse como fenómenos independientes; sin embargo, es mutua su participación durante la septicemia. La septicemia es un estado en el que, de forma inicial (cuando el sistema inmunológico se encuentra intacto), existe un proceso proinflamatorio y procoagulante que, aunado a la disminución de la fibrinólisis, resulta en la formación de trombos, como origen de la disfunción orgánica múltiple. A continuación se mencionan

las alteraciones fisiopatológicas que originan la formación de microtrombos en los pacientes con septicemia.

Cuando un agente patógeno invade el organismo, se produce una respuesta inicial (local) de los monocitos. Estas células liberan el factor tisular y originan la formación de los complejos VIIIa-IXa y Va-Xa. El factor Va (acelerina) incrementa la transformación de protrombina en trombina. El factor tisular inicia la cascada de coagulación al transformar la protrombina en trombina; ésta, a su vez, convierte al fibrinógeno en fibrina y activa la agregación plaquetaria. La trombina tiene funciones importantes en la coagulación e inflamación; sin embargo, depende de su estado libre o en forma de complejo trombina-trombomodulina.

La trombina es la molécula central que une la coagulación con la inflamación (figura 1).⁹

Efectos de la trombina en la coagulación e inflamación

Funciones procoagulantes-proinflamatorias (forma libre)

- Convertir el fibrinógeno en fibrina
- Activar el inhibidor de la fibrinólisis activado por fibrina
- Activar los factores V, VIII, XI y XIII
- Activar las células endoteliales mediante el factor de crecimiento derivado de plaquetas
- Activar la quimiotaxis de los neutrófilos
- Facilitar la unión de los neutrófilos con el endotelio mediante moléculas de adhesión y el factor activador de plaquetas y neutrófilos
- Incrementar la expresión de las moléculas de adhesión: ECAM, ICAM y P-selectina
- Estimular la liberación de IL-6 e IL-8 por células endoteliales y monocitos
- Incrementar la liberación de IL-1 β mediante macrófagos inducida por endotoxinas

Funciones anticoagulantes-antiinflamatorias (ligadas a trombomodulina)

- Activar la proteína C
- Estimular la producción del receptor de proteína C

Funciones de la trombomodulina

- Unirse a la trombina e inactivarla mediante la proteína C y antitrombina III (AT III)
- Activar la proteína C

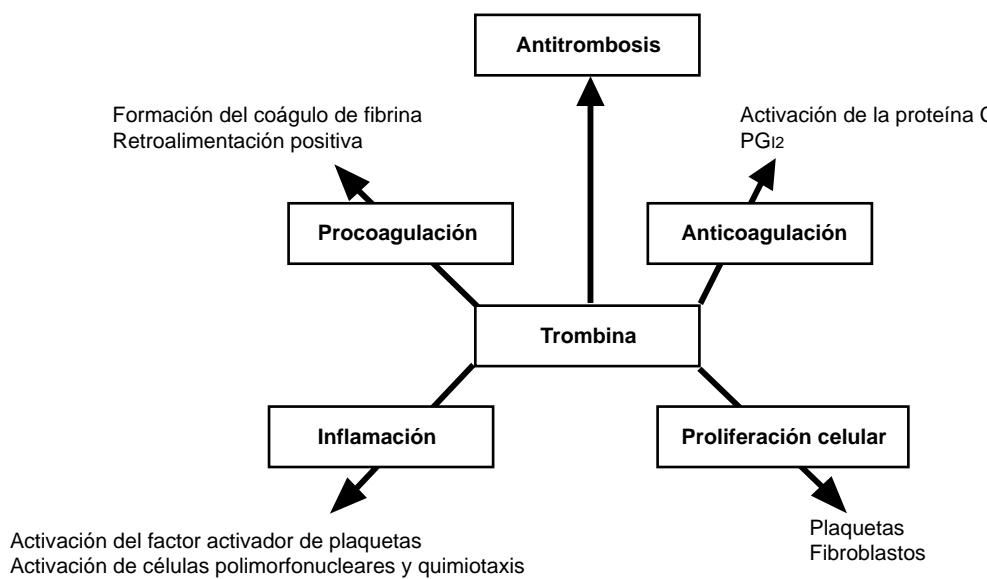


Figura 1. Principales funciones de la trombina.

- Activar el inhibidor de fibrinólisis mediante la fibrina
- Estimular la activación del FN- κ B y de la proteína activadora de mitosis (factores implicados en la activación y disfunción endotelial).
- Aumentar la mitosis de los fibroblastos a través del factor de crecimiento epidérmico, lo que sugiere una función en la cicatrización y aterosclerosis.
- Efectos antiinflamatorios:
 - Disminuye la producción de citocinas
 - Disminuye la adhesión endotelial

El tiempo de protrombina es un marcador de actividad de coagulación en pacientes con septicemia, cuya prolongación se asocia con elevada mortalidad.¹⁰ Debe haber un equilibrio entre los fenómenos procoagulantes y anticoagulantes para evitar el depósito de coágulos en la circulación o el sangrado. También debe existir un sistema eficiente de fibrinólisis para degradar los coágulos formados, ya que este estado procoagulante se asocia con peor pronóstico, debido a la disfunción orgánica múltiple a partir de la formación de trombos.

Sistemas anticoagulantes

El organismo está constituido por tres sistemas anticoagulantes: la proteína C activada, la antitrombina III

(AT III) y el inhibidor del factor tisular. Nos centraremos en los dos primeros.

Proteína C

Es un zimógeno inactivo o proenzima que se produce en el hígado. Su activación se realiza mediante la unión con el complejo trombina-trombomodulina-proteína S en la superficie endotelial, para regular la cascada de coagulación.

La trombina tiene dos vías metabólicas posibles: 1) formar fibrina y activar las plaquetas y el endotelio (figura 2); o 2) unirse con la trombomodulina y activar la proteína C (figura 3).

El factor tisular estimula la formación de los factores VIIIa-IXa y Va-Xa. Este último transforma la protrombina en trombina para activar a la proteína C (proceso favorecido por el receptor de la proteína C reactiva). Cuando la proteína C se disocia de su receptor, entonces se une con la proteína S e inactivan a los factores Va y VIIIa.¹¹

La proteína C tiene funciones anticoagulantes y antiinflamatorias:

- Acciones anticoagulantes:
 - Inhibir la función de los factores Va y VIIIa
 - Neutralizar el inhibidor del activador de plasminógeno
- Acciones antiinflamatorias:

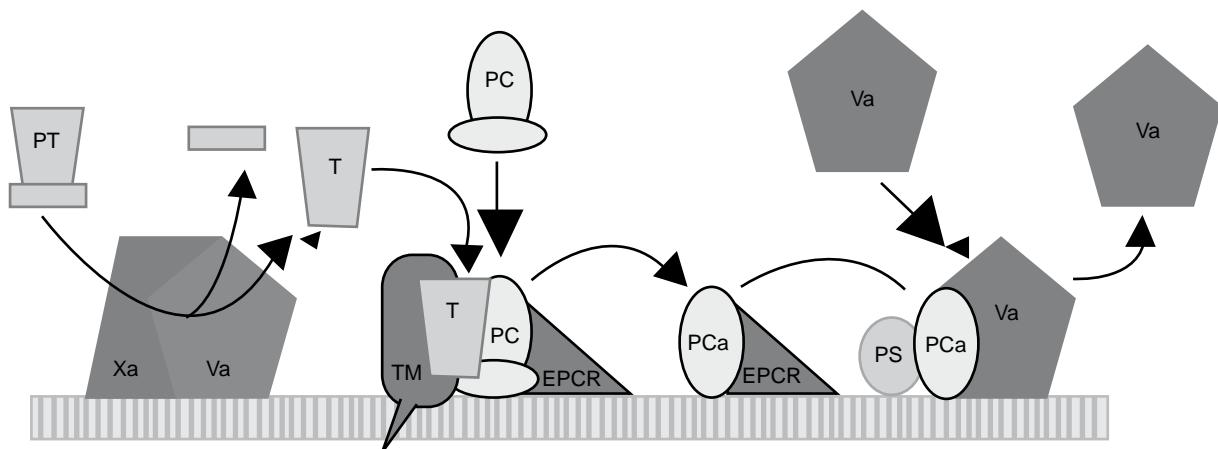


Figura 2. Primera vía metabólica de la trombina (PT: protrombina; T: trombina; TM: trombomodulina; EPCR: receptor de la proteína C activada; PC: proteína C; PS: proteína S).

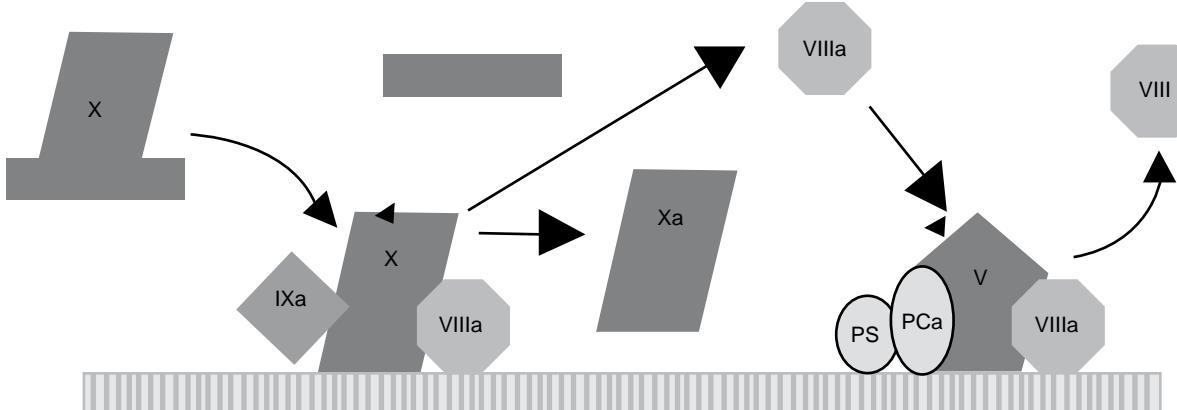


Figura 3. Segunda vía metabólica de la trombina (PS: proteína S; PCa: proteína C activada).

- Inhibir la adhesión celular mediada por E-selectina
- Inhibir la producción de IL-1 y TNF- α mediante monocitos
- Desacoplar la interacción de lipopolisacáridos con receptores CD4 $^{+}$

La proteína C se activa en el endotelio sano, además de la participación de la trombomodulina, proteína abundante en la superficie de las células endoteliales (100,000 copias por célula). Los pacientes con septicemia sufren daño endotelial, por lo que disminuye la concentración de trombomodulina y se limita la activación de la proteína C. Se han detectado concentraciones bajas de esta proteína en 30 a 50% de los pacientes con septicemia. Sus concentraciones séricas son un marcador pronóstico en pacientes con

trasplante de médula ósea. Por su función antiinflamatoria y anticoagulante, su disminución se relaciona con disfunción orgánica múltiple. El estudio PROWESS demostró disminución del riesgo de muerte (6.1%) en pacientes con septicemia grave, a los que se prescribió oportunamente proteína C recombinante. Esta molécula es útil como marcador pronóstico y terapéutico.¹²

Antitrombina III (AT III)

Es un polipéptido formado por una sola cadena de aminoácidos, se produce en el hígado y es miembro de la familia de las serpinas (proteasas de serina inhibitorias). La antitrombina III es un anticoagulante natural que inhibe, principalmente, la función de la trombina y el factor Xa, y en menor grado los factores IXa y XIa, la plasmina,

calicreína y tripsina. Su vida media es de 48 horas y se degrada por elastasas de los neutrófilos activados. Dada su acción sobre la trombina, tiene función importante en la homeostasis de la coagulación e inflamación.¹³

El efecto anticoagulante de la antitrombina III se multiplica por 1,000 al unirse con la heparina no fraccionada u otros glucosaminoglicanos azufrados, como el heparán sulfato y dermatán sulfato del endotelio vascular. La AT III inhibe la permeabilidad capilar y agregación leucocitaria inducida por endotoxinas en el pulmón. El efecto protector de la trombomodulina puede inhibirse durante la septicemia, debido a su contrarregulación mediante elastasas de los neutrófilos activados. En consecuencia, el endotelio puede ser más dependiente de antitrombina III y de su efecto protector al aumentar la producción de trombina durante la inflamación.

Además de su función en la coagulación, el factor Xa tiene propiedades proinflamatorias, estimula la síntesis y liberación de IL-6, IL-8 y de proteínas quimiotácticas de los monocitos (PQM-1) mediante células endoteliales. El bloqueo de antitrombina III sobre el factor Xa explica parte de sus efectos antiinflamatorios al disminuir la secreción de dichas moléculas. Con base en esto se realizaron experimentos en animales, en los que se administró heparina para bloquear el factor Xa, con lo que se lograron prevenir las alteraciones en la coagulación, pero no la disfunción orgánica múltiple ni la mortalidad. Los resultados adversos quizás se originaron porque la AT III se activó por el contacto con los glucosaminoglicanos endoteliales y esta activación fue bloqueada por la heparina.

La antitrombina III incrementa la liberación de prostaciclina mediante células endoteliales por mecanismos desconocidos. La prostaciclina estimula la vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, producción de citocinas inflamatorias por los monocitos, activación de los neutrófilos y su adhesión al endotelio.¹⁴

La deficiencia de antitrombina III es frecuente durante la septicemia; sus concentraciones tienen valor pronóstico. Las dosis altas disminuyen la coagulación intravascular diseminada, disfunción orgánica múltiple y mortalidad en pacientes con septicemia grave o choque séptico (SAPS II de 30 a 60%) a 56 y 90 días, respectivamente.¹⁵ Su eficacia para disminuir la mortalidad se ha visto reducida, pero ha demostrado reducir la coagulopatía con su administración prolongada (14 días) en los pacientes con septicemia grave.¹⁶

Fibrinólisis

Además de los fenómenos pro y anticoagulantes del organismo, existen procesos fibrinolíticos e inhibidores de la fibrinólisis. Los bloqueadores de la fibrinólisis son el inhibidor del activador tisular de plasminógeno (PAI-1) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por fibrina (TAFI). En condiciones fisiológicas normales evitan la degradación excesiva de los coágulos hemostáticos; sin embargo, en los pacientes con septicemia, las plaquetas y células endoteliales las producen en mayor cantidad e inhiben la degradación de microtrombos que se forman en la circulación. El dímero-D y los productos de degradación de la fibrina son indicadores de la producción de trombina y la subsecuente degradación del coágulo. Cuando se encuentran aumentados en la septicemia, indican que dichos fenómenos se producen de forma constante.^{5,10}

Plaquetas

Las plaquetas que circulan de forma inactiva son activadas por el factor tisular y el factor activador de plaquetas, los cuales son liberados por neutrófilos, basófilos y células endoteliales estimuladas por el TNF- α . Una vez activadas expresan receptores de adhesión que se unen a la trombina, los monocitos y neutrófilos, y se agregan entre ellas. Estos fenómenos implican un proceso difícil de detener, cuyo resultado es la formación de microtrombos y coagulopatías. Las concentraciones bajas de plaquetas se relacionan con elevada mortalidad en pacientes con septicemia.¹⁰

Endotelio

El endotelio es muy importante en la septicemia, pues sus células tienen funciones proinflamatorias, antiinflamatorias, procoagulantes, anticoagulantes y antifibrinolíticas, implicadas en cada uno de estos fenómenos.⁹ Algunas sustancias producidas por el endotelio, con participación importante en la septicemia, son:

- Sustancias procoagulantes:
 - Factor tisular
 - Endotelina-1
 - Inhibidor del activador del plasminógeno
 - Trombina
- Sustancias anticoagulantes:
 - Trombomodulina

- Antitrombina III
- Óxido nítrico
- Prostaciclina

Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión llamadas integrinas, de las cuales se conocen los siguientes tipos: ICAM, VCAM, PCAM y ECAM.

Además de su función en la coagulación e inflamación, el endotelio regula el tono vascular. Las células endoteliales producen otra molécula importante en la fisiopatología de la septicemia: el óxido nítrico (ON^-). En condiciones normales regula la perfusión tisular, agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria. Durante la inflamación sistémica equilibra la vasodilatación excesiva, disminuye la sensibilidad a la vasopresina y depresión miocárdica, con subsecuente hipoperfusión tisular. Se conocen tres tipos de óxido nítrico sintetasas (ONS) que pueden producirlo: la ONS-I o neuronal, la ONS-II o inducible y la ONS-III o endotelial. La inducible solamente se produce durante la inflamación. Esta enzima puede inhibirse por la trombina, los glucocorticoides, la IL-8 e IL-10 y estimularse por los lipopolisacáridos, el INF- γ , la IL-1 y el TNF- α . Su estimulación excesiva durante la septicemia produce la coagulopatía, y tiene función importante en la evolución del choque vasoplégico y la fase final del choque séptico.

Durante la septicemia ocurren diversos fenómenos que estimulan la disfunción endotelial. Los neutrófilos liberan IL-6 y TNF- α al estar en contacto con las células endoteliales, lo que origina la producción de radicales libres y apoptosis. El endotelio es el principal productor de radicales libres; dentro de estos se encuentran el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales hidroxilo libres (OH^-). Estas moléculas dañan las proteínas, los lípidos y el ADN. Las células endoteliales se protegen de los radicales mediante moléculas que los capturan y neutralizan, como la vitamina C y E, el superóxido dismutasa de cinc y cobre, y el glutatión peroxidasa de selenio y catalasas; sin embargo, durante la septicemia suelen ser insuficientes, originar mayor daño endotelial y oxidativo, además de incrementar la apoptosis.¹⁷

La apoptosis, o muerte celular programada, se inicia por factores genéticos y ambientales; su finalidad es eliminar las células viejas y disfuncionales en forma fisiológica. El TNF- α y la linfoxina funcionan como señales que estimulan la apoptosis durante la septicemia. Otras molé-

culas que influyen en este proceso son la caspasa-3 y las caquectinas. Estas señales tienen como principal objetivo los linfocitos, las células endoteliales, los hepatocitos y enterocitos.¹⁸ A su vez, la apoptosis contribuye a la inflamación sistémica, disfunción orgánica múltiple y muerte por septicemia. El apoyo que se proporciona a cada órgano o sistema en las unidades de terapia intensiva disminuye la mortalidad por septicemia y disfunción orgánica múltiple, ya que con cada nueva disfunción orgánica se incrementa en 20% la mortalidad de estos pacientes.

De la inflamación a la antiinflamación

Durante la septicemia se produce un mecanismo inicial de inflamación sistémica que origina una respuesta antiinflamatoria conforme evoluciona la enfermedad. Algunos mecanismos que explican este fenómeno son el cambio de respuesta inflamatoria a antiinflamatoria mediante los linfocitos T, que finalmente resultan en anergia, apoptosis de células del sistema inmunológico y pérdida de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de los macrófagos. Los linfocitos CD4 producen mediadores proinflamatorios (TNF- α , INF- γ e IL-1) o antiinflamatorios (IL-10). Los factores que determinan el tipo y la cantidad de mediadores secretados aún no se conocen, pero pueden estar influenciados por la magnitud de la enfermedad, el tipo de microorganismos patógenos y sitio de infección. Los hallazgos histopatológicos de pacientes fallecidos por septicemia muestran apoptosis de linfocitos T CD4 $^+$, linfocitos B y células dendríticas foliculares (este fenómeno no ocurre en linfocitos T CD8 $^+$, células asesinas naturales y macrófagos). Estas observaciones explican, en parte, el origen de un proceso de antiinflamación-inmunsupresión en etapas tardías de la septicemia, ya que la apoptosis de los linfocitos T CD4 $^+$ y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, existencia de抗ígenos y su procesamiento, y la activación de macrófagos.¹⁹

MARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL

Se han estudiado diversos marcadores de daño endotelial como factores pronósticos en los pacientes con septicemia y choque séptico. También se ha demostrado que la antitrombina III disminuye el daño endotelial mediado por endotoxinas; además, sus concentraciones séricas tienen valor pronóstico en pacientes con septicemia. Existen diferentes biomarcadores derivados de la activación

endotelial durante la septicemia. Entre estos, los más estudiados son:

- Moléculas de adhesión: E-selectina (ELAM-1), ICAM-1, VCAM-1
- Trombomodulina
- Factor de Von Willebrand
- Factor tisular
- Receptor de trombina
- IL-6
- Proteína C activada
- Antitrombina III

Algunos autores han estudiado la relación entre biomarcadores y gravedad de la inflamación sistémica, además del pronóstico de pacientes con septicemia.¹³

REFERENCIAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
4. Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulation D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1054-60.
5. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1262-8.
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-8.
7. Levi MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, et al. Early Changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:2194-201.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
9. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care* 2001;5(suppl 2):S1-S5.
10. Macias W, Derchak PA. Coagulopathy may occur before the clinical diagnosis of organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003;30(12 Suppl):A100.
11. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003;124:26S-32S.
12. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
13. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(5 Suppl):S302-S312.
14. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *Br J Haematol* 2001;112:26-31.
15. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-91.
16. Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1851-9.
17. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002;11:543-51.
18. Hotchkiss RS, Tinsleyb KW, Swanson PE, Karl IE. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:S225-S228.
19. Hotchkiss RS, Karl KE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;248(2):138-50.