
Bases moleculares del shock séptico

CARLOS LERMA

En la presente revisión se hace un análisis de las diferentes moléculas, recientemente descritas, mediadoras en la patogénesis del shock séptico y se explican las distintas acciones de los mediadores endógenos que se generan a partir de un evento infeccioso. También se considera cómo las actividades funcionales, bioquímicas y metabólicas de los factores examinados producen la lesión panendotelial estimada como el fenómeno central de la falla orgánica multisistémica. Con estos conocimientos comienza a entenderse la secuencia del espectro clínico del shock séptico de modo que fenómenos antes dispersos emplezan a verse como parte de un desarrollo lógico e interrelacionado.

PALABRAS CLAVE
SHOCK SEPTICO
FALLA ORGANICA MULTISISTEMICA

INTRODUCCION

Este es un tema de palpitante interés y de extraordinaria vigencia debido al aumento en su incidencia y prevalencia, pues se considera como una enfermedad del progreso en la tecnolo-

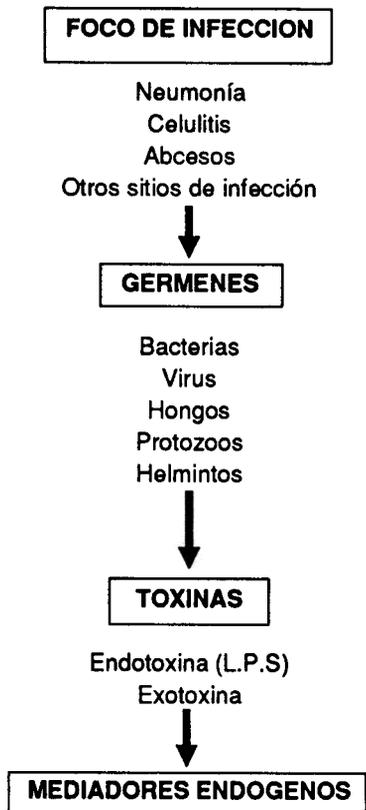
gía médico-quirúrgica. El shock séptico y la falla orgánica multisistémica constituyen la primera causa de muerte en todas las unidades de atención al paciente crítico. La terapia invasiva con catéteres y sondas, la administración de citotóxicos e inmunosupresores para combatir fenómenos neoplásicos o inflamatorios y el aumento en la longevidad son factores de riesgo que contribuyen al incremento en la incidencia de la sepsis.

ASPECTOS MOLECULARES

Al comenzar a entender la secuencia del espectro clínico del shock séptico se ve cómo ciertos fenómenos antes dispersos son parte de un desarrollo lógico e interrelacionado.

En un foco infeccioso cualquiera (neumonía, peritonitis, celulitis, absceso), proliferan microorganismos que liberan exotoxinas o endotoxinas las cuales inducen la producción y liberación de mediadores endógenos, formados por células del sistema hematológico e inmune, particularmente macrófagos (1).

DOCTOR CARLOS LERMA. Profesor Titular, Sección de Cirugía General, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador del Programa de Inmunoinfectología quirúrgica del Comité de Infecciones, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.



Entre estos mediadores se cuentan los siguientes:

CITOQUINAS

- Interleuquinas 1 a 8
- Factor de necrosis tumoral (FNT)
- Interferón
- Factor transformante del crecimiento (FTC- β)

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP)

METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO

SISTEMAS DE DEFENSA HUMORAL:

- Complemento
- Kininas
- Coagulación

OTROS

- Sustancia depresora del miocardio (SDM)
- Endorfinas
- Histamina
- Oxido nítrico
- Factor relajante derivado del endotelio (FRDE)

Las endotoxinas (lipopolisacáridos) son activadoras de los monocitos/macrófagos, induciéndolos a producir citoquinas que van a mediar muchos de sus efectos; las principales son: IL-1 el FNT- α e IL-6.

Entre las exotoxinas se encuentran moléculas que son estimulantes potentes e inespecíficos del sistema inmune; hoy son conocidas como superantígenos y un ejemplo de ellas es la exotoxina del *Staphylococcus aureus* responsable del síndrome de shock tóxico.

Los mediadores denominados citoquinas constituyen un grupo importante de péptidos reguladores de la respuesta del huésped a la infección.

Está claramente establecido que durante la activación de los fagocitos mononucleares se sintetizan IL-1, FNT- α , IL-6 y FTC- β , citoquinas responsables de la respuesta de fase aguda y de gran parte de la patogénesis del shock séptico, no sólo por sus efectos directos en diversos órganos y sistemas, sino también por la capacidad de activación de otras células, principalmente las endoteliales. La IL-1, además, induce fiebre a través del hipotálamo y estimula la síntesis hepática de proteínas de la fase aguda inflamatoria; por otra parte, a través de la activación lisosomal es responsable de la degradación proteica. Recientemente se ha propuesto que la IL-8 tiene algún papel en este proceso patológico. La IL 2 puede ser importante en ciertos casos de shock séptico, principalmente como agente inductor de la síntesis de las citoquinas antes mencionadas.

La IL-6 parece ser un mediador fundamental de las respuestas del organismo durante la génesis del shock séptico, no solamente porque comparte muchos de los efectos de la IL-1 y el FNT- α , sino también porque es mediadora de las acciones sistémicas que antes se atribuían a estas dos últimas citoquinas (2).

El FNT es una sustancia liberada en su forma α o caquectina por el macrófago, el monocito, el fibroblasto y la célula endotelial; la forma β , conocida también como linfotóxina, es liberada por los linfocitos T ayudadores. Ambas formas tienen efectos de necrosis tumoral, son pirógenos endógenos, dan caquexia y son responsables de la infiltración local por neutrófilos. El FNT- α (Caquectina) tiene capacidad de actuar sobre el adipocito suprimiendo la enzima lipoproteína-lipasa e impidiendo así la toma de triglicéridos por esta célula, lo cual origina lipemia e induce acidosis metabólica (3,4).

Los interferones α y β son sintetizados por los leucocitos, los fibroblastos y las células T y su acción concreta consiste en estimular los macrófagos e inducir los antígenos de la membrana celular (2).

El FAP lo sintetizan y liberan, además de las plaquetas, las siguientes células: neutrófilos, macrófagos, monocitos y células endoteliales; sus acciones biológicas incluyen agregación plaquetaria, activación de los neutrófilos, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad microvascular y vasoconstricción coronaria (5).

Después de la liberación de FNT- α , interleuquina 1 y FAP, se metaboliza el ácido araquidónico para formar leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandinas, especialmente la PGE2 y la prostaciclina o PGI2.

Los leucotrienos aumentan la agregación leucocitaria en el endotelio vascular, producen broncoconstricción, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar.

El tromboxano A2 (TxA2) lo sintetizan las plaquetas cuya agregación estimula; es un vasoconstrictor potente, desestabiliza la membrana del lisosoma y aumenta la permeabilidad del endotelio.

La PGI2 la sintetiza el endotelio vascular; es potente vasodilatadora y causa disgregación plaquetaria (5).

La mayoría de estos agentes tienen efectos directos sobre el endotelio vascular; es importante anotar que existen interacción y sinergismo entre estos mediadores; por ejemplo: el FNT- α facilita la liberación de PGI2 y ésta, a su vez, suprime la nueva síntesis de aquél. Además, la IL-1 y el FNT- α actúan sinérgicamente en el daño del endotelio vascular pulmonar (6).

El endotelio, a su vez, libera dos sustancias adicionales: el FRDE y la endotelina 1 (óxido nítrico); mientras el primero relaja el músculo liso al inhibir la agregación plaquetaria, la segunda es un vasoconstrictor potente (7). El FRDE es inhibido por el FNT- α y puede ser reactivado por los radicales libres de O₂. La estimulación o activación del factor XII o de Hageman de la coagulación está ligada, además de los factores ya mencionados, a la activación del complemento y del sistema Kalicreína-Kinina lo cual lleva a coagulación intravascular diseminada con consumo de plaquetas que se traduce en trombocitopenia (8).

Los factores mencionados incrementan la actividad funcional y bioquímica de los neutrófilos haciéndolos

liberar enzimas lisosómicas y radicales oxidados; ello, conjuntamente con la adherencia y agregación plaquetarias, produce la lesión panendotelial calificada como "proceso maligno endotelial intravascular"; ésta puede considerarse como el fenómeno central de la falla orgánica multisistémica (9). Por otra parte, hay lesiones específicas sobre las funciones miocárdica y vascular, que explican la insuficiencia cardiovascular; ésta se refleja en un 90% de los casos en disminución de la resistencia vascular sistémica y en el 10% restante en disminución del gasto cardíaco. La acción depresora de la célula miocárdica se atribuye a la SDM que deprime la contractilidad de la célula miocárdica, con un perfil caracterizado por disminución de la fracción de eyección y, como fenómeno compensador, dilatación de las cavidades cardíacas (1).

Otras sustancias como la endorfina y la histamina tienen un papel en el proceso séptico. La primera se libera por estímulo de la endotoxina y produce vasodilatación e hipotensión, sea directamente o inhibiendo la liberación de catecolaminas; su origen puede ser central (SNC) o periférico. La histamina se caracteriza por sus efectos de aumento de la adherencia leucocitaria, broncoconstricción y vasoconstricción con incremento de la permeabilidad capilar (10).

En síntesis, el cuadro fisiopatológico del shock séptico tiene una secuencia clínica que se inicia en un foco infeccioso donde se producen toxinas que inducen la liberación de una serie de mediadores endógenos; éstos interactúan y funcionan secuencialmente para producir el daño del endotelio y la lesión de la célula cardíaca, los cuales se traducen en una serie de alteraciones hemodinámicas y funcionales multiorgánicas que conducen a la muerte.

SUMMARY

MOLECULAR BASES OF SEPTIC SHOCK

An analysis of recently described molecules acting as mediators in the pathogenesis of septic shock is made. The different actions these endogenous mediators generate in response to infectious processes are explained as well as the mechanisms through which their functional, biochemical and metabolic properties produce the panendothelial lesion. The latter appears to be central to the multisystemic organic failure.

The new concepts allow a better understanding of the sequential clinical spectrum of septic shock, so that formerly separated phenomena now seem to be pieces of a logic and interrelated development.

BIBLIOGRAFIA

1. PARRILLO JE. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242.
2. CALANDRA T, BAUMGARTNER JD. Prognostic value of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin 1, interferon alpha, and interferon gama in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987.
3. RANGES GE, ZLOTNIKA. Tumor necrosis factor - alpha/cachectin is a growth factor for thymocytes. Synergistic interactions with other cytokines. *J Exp Med* 1988; 167: 1472-1478.

4. WARREN RS, STERNES HF Jr. The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. *Arch Surg* 1987; 122: 1396-1400.
5. LEWIS RA, AUSTEN KF. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases *N Engl J Med* 1990; 323: 645-655.
6. PETRAK RA, BALK RA, BONE RC. Prostaglandins, cyclooxygenase inhibitors, and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 303-314.
7. SNYDER D, BREDT D. Biological roles of nitric oxide. *Scientific American* 1992; 5: 28-35.
8. OGNIBENE FP, PARKER MM. Neutrophil aggregating activity and septic shock in humans: neutrophil aggregation by C5 alike material occurs more frequently than complement component depletion and correlates with depression of systemic vascular resistance. *J Crit Care* 1988; 3: 103-111.
9. VANE JR, ANGGARD EE. EE. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
10. HUGHES GS Jr. Plasma beta-endorphin-like-immunoreactivity levels and hemodynamics in patients with septic shock *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1985; 48: 121-131.



SEDESALUD

CENTRO MEDICO Y ODONTOLOGICO
PROFESIONALES EN LA PRESTACION DE
LOS SIGUIENTES SERVICIOS

CONSULTA MEDICA GENERAL	LABORATORIO CLINICO	CONSULTA ODONTOLOGICA
CONSULTA DE URGENCIAS	CITOLOGIA VAGINAL	URGENCIAS ODONTOLOGICAS
CONSULTA DE CIRUGIA	ELECTROCARDIOGRAFIA	SALUD ORAL
CONSULTA NUTRICIONAL	INHALOTERAPIA	ENDODONCIAS
CONSULTA PSICOLOGICA	VACUNACION	PERIODONCIA
CIRUGIA AMBULATORIA	ESCLEROTERAPIA	CIRUGIA ODONTOLOGICA
ENDOSCOPIA DIGESTIVA	CERTIFICADOS MEDICOS	PROTESIS DENTALES
ECOGRAFIA ABDOMINAL		

**ATENDEMOS PACIENTES DE COLSANITAS - SUSALUD - COOMEVA
 TODO EN SALUD - COLPATRIA - AL PUBLICO EN GENERAL
 REDSALUD**

Carrera 81 No. 32-47 Nueva Villa de Aburrá.
 Teléfonos: 250 97 79 - 411 13 43