

# Sepsis y respuesta inmune

Oscar Díaz Pineda\*, Ana Josefa Ramos Rivera†

## INTRODUCCIÓN

Sepsis es la respuesta sistémica a la infección. Esta entidad y sus secuelas constituyen la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados. Representa etapas progresivas de una misma enfermedad que resulta de la interacción agente-huésped, propiciando una serie de respuestas del sistema inmune en cuanto al compromiso de los diferentes sistemas involucrados.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista clínico se ha caracterizado la sepsis por la presencia de cambios hemodinámicos que incluyen la presencia de taquicardia, hipotensión o datos de hipoperfusión tisular, dentro de la definición conceptual del llamado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistemática (SIRS por sus siglas en inglés).

Bone, plantea que no solo existe un fenómeno proinflamatorio como responsable de tales cambios sino que existe una respuesta contrarreguladora llamada Síndrome de Respuesta Antinflamatoria Compensadora (CARS por sus siglas en inglés).<sup>2</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

En esta nueva hipótesis se plantea que en la patogenia del SIRS existe cinco estadios que a continuación se describen:

**Estadio I:** ante una lesión primaria asociada a la presencia de un agente infeccioso se produce una respuesta pro y anti inflamatoria local con el fin de limitar la lesión.

**Estadio II:** si la lesión original es severa aparece una reacción pro inflamatoria sistémica, los mediadores pro inflamatorios propician la llegada de neutrófilos, linfocitos T, Linfocitos B, y macrófagos al sitio de la lesión, esta cascada estimula a su vez una respuesta anti inflamatoria sistémica que regula rápidamente la respuesta proinflamatoria con ninguno o pocos síntomas clínicos.

**Estadio III:** existe una pérdida de la regulación de la respuesta pro inflamatoria sistémica lo que origina disfunción progresiva del endotelio vascular, generando un incremento de la permeabilidad microvascular y agregación de plaquetas que bloquean la microcirculación, posteriormente se producen mala distribución del flujo sanguíneo con posible isquemia que a su vez va seguida de lesión por reperfusión.

Como consecuencia hay inducción de proteínas de choque térmico, activación del sistema de coagulación, e inhibición de los mecanismos fisiológicos de la anticoagulación y profunda vasodilatación con mala distribución del flujo sanguíneo, que lleva a un estado de choque. Si la homeostasia no es reestablecida puede haber falla orgánica hasta la muerte.

**Estadio IV:** los pacientes con respuesta proinflamatoria masiva que no mueren en el estadio previo, pueden ser capaces de controlar esta fase con una respuesta antiinflamatoria. Sin embargo, esta respuesta puede ser igual-

\* Médico especialista en Medicina Interna y Cuidados intensivos, Hospital CEMESA de San Pedro Sula.

† Médico General, Hospital Leonardo Martínez.  
Dirigir correspondencia a: odiaz82\_98@yahoo.com

mente excesiva como la proinflamatoria resultando en inmunosupresión. A esta fase Bone, la denomina como Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (CARS) en el que existe un aumento de la susceptibilidad a infecciones y energía.<sup>3,4</sup> Existe en esta fase un incremento del número de monocitos que manifiestan una reducción persistente de la expresión de los antígenos de Histocompatibilidad Clase II, HLA-DR, HLA DQ; con disminución en la capacidad de formación de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias.<sup>5,6</sup> Como consecuencia de la supresión de la expresión de moléculas de clase II y el factor transformante de crecimiento, se inhibe la proliferación de Linfocitos T antígeno específicos.

**Estadio V:** el estadio final es la llamada Disonancia Inmunológica que puede tomar varias formas, una de ellas puede oscilar entre períodos de severa inflamación o severa inmunosupresión, que pueden propiciar la aparición de infecciones secundarias que a su vez permiten la presencia de nuevas respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias como un círculo vicioso que se perpetua hasta la muerte.

Bone, denomina a esta fase como Síndrome de Respuesta de Antagonista Mezclados (MARS por su siglas en inglés).

## CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS

Se han implicado diversas moléculas para explicar estos cambios fisiopatológicos.

Como moléculas proinflamatorias han sido descritas el factor de Necrosis Tumoral alfa, las Interleucinas<sup>1,6,8,12</sup> y el Interferón gamma, Factor activador de plaquetas (FAP), tromboxanos, prostacilina y otros derivados del ácido araquidónico.<sup>6</sup>

Por el contrario las interleucinas,<sup>10,4,3</sup> y las lipoproteínas ligadoras de lipopolisacáridos se consideran moléculas antiinflamatorias entre otras.

El factor de Necrosis Tumoral alfa es un producto de los macrófagos, que funciona como un punto inicial para la generación de otros mediadores inflamatorios, estimula en forma autócrina a los macrófagos para la liberación de

Ínterleucina 1 beta, IL-6, FAP, metabolitos del ácido araquidónico y factores de crecimiento. Estimula además células endoteliales para la liberación de factor quimiotáctico para neutrófilos.<sup>7</sup> El modelo de explicación clásico de la producción de esta sustancia fue desarrollado a partir del estudio de la sepsis provocada por bacterias gram negativas, donde la molécula de la membrana celular LPS una vez liberada se une en el suero a la proteína de unión al Lipopolisacárido (LPB) formando un complejo LPS-LPB, que es reconocido por el receptor CD14 de los macrófagos, formando un nuevo complejo, que a su vez es transportado y activa una nueva molécula llamada TLR-2 que induce una cascada de señales que llevan finalmente a la activación y producción de Factor de Necrosis Tumoral alfa.<sup>8,9</sup> Este proceso describe los fenómenos moleculares de la fase que clínicamente hemos mencionado como respuesta proinflamatoria.

Por el contrario, la Ínterleucina 10 es una citocina liberada en respuesta del estímulo inflamatorio e intensificada por el factor de Necrosis Tumoral alfa e interleucinas potenciadoras como Interleucinas<sup>8,12,6</sup> e Interferón Gamma; con un papel predominante inmunosupresor para contrarrestar dicha respuesta proinflamatoria. Puede ejercer otras funciones protectoras tales como inhibir las interacciones neutrófilo-endotelio y la proliferación del músculo liso vascular.<sup>10</sup>

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El entendimiento progresivo de la fisiopatología de la sepsis desde el punto de vista molecular ha llevado a los investigadores a intentar el desarrollo de terapias novedosas en el tratamiento de los pacientes con sepsis. Muchos de estos esfuerzos fueron orientados a tratar de controlar la respuesta proinflamatoria; atribuyendo la mayor responsabilidad al fenómeno proinflamatorio por lo que surgieron protocolos de tratamiento con corticosteroides, AINES, Anticuerpos monoclonales y un vasto arsenal de medicamentos antibióticos con pobres resultados en cuanto a los índices de mortalidad y con alto costo económico.<sup>11-15</sup>

Es a partir del conocimiento de la presencia de una respuesta moduladora mediada por el sistema inmune que se empezó a considerar la importancia que podía jugar la inmunosupresión innata como factor de riesgo

para la perpetuación del proceso séptico y por ende de la mortalidad. Ya ha sido demostrado que los pacientes que se mantienen persistentemente inmunosuprimidos por una inadecuada regulación de la respuesta antiinflamatoria son susceptibles a infecciones secundarias por gérmenes oportunistas, lo que propicia un círculo vicioso de respuestas contrareguladoras del sistema inmune hasta la muerte.<sup>16-19</sup> De hecho se demostró que concentraciones persistentemente elevadas de Interleucina 10 (Inmunosupresora) se han asociado a mayor número de órganos que fallan durante eventos de sepsis.<sup>20</sup> Por esta razón ya existen trabajos donde se busca regular la respuesta antiinflamatoria con la administración de Interferón gamma con resultados promisorios como lo demuestra el trabajo de Kox y colaboradores.<sup>21</sup>

Sin embargo, es necesario señalar que esto es un proceso multifactorial y dinámico en donde un paciente puede desplazarse de una fase a otra de la respuesta inmune, con repercusiones clínicas significativas por lo que es sumamente importante para el médico de atención primaria el reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas de las sepsis antes de que se active esa cascada de reacciones incontrolables del sistema inmunológico; a través de una exploración clínica minuciosa y orientada de signos como fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión, alteración del estado mental, oliguria, etc, en pacientes que manifiestan problemas de origen infeccioso, lo que permite estratificar adecuadamente el nivel de atención que requieren dichos pacientes.

Por otro lado, los pacientes que requieren atención hospitalaria deben ser evaluados en forma temprana y oportuna con énfasis en la corrección del evento causal y el reconocimiento de las infecciones secundarias como una forma de optimizar los escasos recursos con que contamos.

Es claro que la tendencia actual del tratamiento de las sepsis está orientado a entender la respuesta inmune innata,<sup>22-23</sup> explicando la variabilidad individual de cada paciente a un mismo estímulo y en el futuro veremos el apareamiento de nuevos tratamientos en base a esta premisa, enfatizándose el hecho que el tratamiento buscará modificar dicha respuesta, como se observa en los resultados obtenidos en la actualidad con el uso de la proteína C activada.

## REFERENCIAS

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6): 864-874.
2. Bone RC, Grodzin CH, Balk R. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112 (1): 235-245.
3. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125:680-687.
4. Bone RC. Sir Issac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24:1125-1128.
5. Mills CD, Cadwell MD, Gann DS. Evidence of a plasma mediated window of immunodeficiency in rats following trauma. *J Clin Immunol* 1989;9: 139-150.
6. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory syndrome. *Lancet* 1994; 344: 215-219.
7. Parsons PE, Moore FA, Inkle DN. Studies on the Tumor Necrosis Factor in adult respiratory syndrome. *Am Rev Dis* 1992; 146: 694-700.
8. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Crist WJ, Gusovsky E. Toll-like receptor - 4 mediates lipopolysaccharides - induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 736-739.
9. Hirschfeld M, Kirschning CJ, Schwander R, Wesche H, Weis JH, Wooten RM, Weiss JJ. Cutting edge: inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999; 163: 2382-2386.
10. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RGL, Kwappenberg K, Frolich M. Antiinflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-953.
11. Shubin H, Nishijima H, Weil MH, *et al*. Homodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 287-294.
12. Kox WS, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 (supp 1): s124-s128.
13. Vincent JL, van der Linden P. Physiology of VO<sub>2</sub> / DO<sub>2</sub>. En: *Applied Cardiovascular Physiology*. Springer Ed. 197, pag. 177-184.
14. Dantzker DR, Scharf SM. Intercambio gaseoso pulmonary. En: *Cardiopulmonary Critical Care*. Saunders 1998. pag. 39-49.
15. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997; 112:321 s-329s.
16. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini, *et al*. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979; 86(2): 163-193.
17. Cavaillon JM. Pathophysiological role of pro-and anti-inflammatory cytokines in sepsis. In: Reinhart K ed. *The diagnoses of sepsis, current prospectives*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998: 127-140.

18. Astiz ME, Rachow CE. Septic Shock. *Lancet* 1998; 351: 1501-1505.
19. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Kraush D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W. Monocyte deactivation in septic patients. Restoration by IFN gamma treatment. *Nature Medicine* 1997; 3: 678-680.
20. Doughty L, Carcillo J, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine pediatric sepsis induced multiple organ failure. *Chest* 1998; 113(69): 1625-1638.
21. Kox W, Bone RC, Kraush D, Docke WD, Kox SN, Wauer H, et al. Interferon gamma 1-b in the treatment of Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome: A new approach: proof of principle. *Arch Intern Med* 1997; 157: 389-393.
22. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll - Like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000; 406 (17): 782-787.
23. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Eng J Med* 2003; 348(2): 138-148.

---

---

SI QUIERES SOÑARME, SUÉÑAME SIN OLVIDAR,  
QUE LOS SUEÑOS CRISTALIZAN CUANDO SE TIENE EL VALOR,  
DE BUSCARLOS SIN DESCANSO, DUDA, MEDRANA O TEMOR;  
PERO PUEDE SUCEDER, SI AQUÍ LLEGAS A REBLAR,  
COMO AQUEL ASTRO DORMIDO, QUE EN SU RAUDO DERIVAR,  
ORBITÓ PERPETUAMENTE, SIN TITILAR UN FULGOR.  
SI QUIERES MIRARME, MÍRAME SIN OLVIDAR...

*SOÑAR Y OLVIDAR, EN: DE POESÍAS Y POETAS.  
JUAN ALGER, TEGUCIGALPA, 2002*