

# Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos

Indira Briceño M.D.

Médica Internista Intensivista, adjunta al Servicio de Emergencia de Adultos del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela  
email: indibrice@hotmail.com

Recibido el 14 de Abril de 2005. Aceptado el 30 de Julio de 2005

Medicrit 2005; 2(8):164-178

## RESUMEN

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos en la gran mayoría de nuestros países, no contamos con evaluaciones fidedignas sobre nuestro país, por lo que aportaremos datos que fueron recientemente publicados en los Estados Unidos. En ese estudio se presentó un análisis epidemiológico de la sepsis, basados en los diagnósticos de alta (año 1995) donde se evidenció que anualmente 750.000 personas se ven afectadas y de ellas 210.000 fallecen [1,2]. En este artículo examinaremos el concepto de sepsis, su fisiopatología, influencia de la genética en el riesgo de desarrollar sepsis y disfunción multiorgánica y las nuevas terapias implementadas para su manejo.

En sus formas de sepsis grave, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en las unidades de terapia intensiva (UTIs), produciendo más del 60% de las muertes en estos servicios. Fuera del ámbito de la UTI la sepsis grave también ha aumentado su prevalencia, que ha pasado de 4,2 a 7,7 casos por 100.000 habitantes/año de 1980 a 1992, lo que representa un incremento de la tasa de mortalidad del 83% en doce años [3]. En cambio la mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico, que oscila en el 35-80%, ha variado muy poco desde los años 70, a pesar de los notables progresos realizados en fisiopatología, antibióticoterapia, cirugía sobre el foco de sepsis y medidas de soporte vital [3].

Nos hallamos ante una problemática de incidencia y gravedad crecientes, en la que los progresos en el conocimiento no se han traducido de forma similar en progresos terapéuticos. Este panorama podría verse radicalmente modificado si se confirman de forma definitiva los resultados iniciales de algunos de los ensayos clínicos con nuevas estrategias de tratamiento de la sepsis grave. El resultado positivo de las investigaciones, en forma de un fármaco efectivo será una noticia que todos esperamos, pero su previsible elevado costo creará una problemática económica y ética que habrá que plantearse de forma inmediata [3].

## DEFINICIONES

Para unificar criterios en relación a las definiciones se reunió en 1991 una Conferencia de Consenso (ACCM-SCCM). En esta conferencia se proponen nuevas definiciones sobre la sepsis y los procesos relacionados [4]. En 1992 en una nueva conferencia de la ACCM/SCCM se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (por ejemplo quemaduras, injuria por isquemia/reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica). Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS o sepsis [5,6]:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm<sup>3</sup> ó menor a 4.000 por mm<sup>3</sup> ó mas de 10% de formas inmaduras.

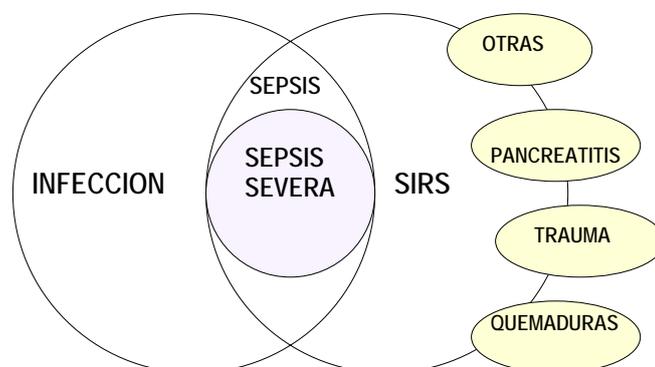


Figura 1. Causas de SIRS. Adaptado de: Bone R et al. *Chest* 1992; 101:1644-55 y Opal SM et al. *Crit Care Med* 2000; 28:381-2

En esta conferencia Bone y colaboradores, definieron a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica [7]. Un hecho importante de esta nueva terminología es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis aceptando que las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados a la patogenicidad microbiana. Implica una modificación conceptual en la evaluación de los pacientes críticos con infección, un cambio de perspectiva y no una nueva entidad clínica.

También se definió a la sepsis severa como el cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión arterial (es la presión arterial sistólica de menos de 90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg a partir de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión) e hipoperfusión [8,9,10,11]. La evidencia de hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental [6]. El shock séptico fue caracterizado como el cuadro de sepsis severa con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos [8], requiriendo el uso de drogas vasopresoras [6,9]. El shock séptico refractario es definido como un shock séptico de más de una hora de duración que no responde a la intervención terapéutica con líquidos endovenosos o agentes farmacológicos, se admite que el término de una hora es arbitrario [9].

En un esfuerzo por definir la severidad del SIRS se propuso posteriormente incluir dos categorías: SIRS severo y shock estéril; estas condiciones fueron definidas con el mismo criterio de sepsis severa y de shock séptico en ausencia de infección demostrable. Se ha comprobado que el SIRS está presente en la mayoría de los pacientes críticamente lesionados y la severidad de la respuesta está correlacionada directamente con la severidad de la injuria. Según algunos estudios, la presencia de SIRS dentro de las primeras 24 horas después de una injuria severa no sirve como un predictor de mortalidad ni en pacientes quemados ni en pacientes traumatizados. Sin embargo, la presencia de shock estéril o séptico es un predictor importante de mal pronóstico, particularmente cuando se asocia con disfunción de múltiples órganos. Además, la presencia de más de dos criterios de SIRS ante una injuria se correlaciona con morbilidad y mortalidad crecientes [6].

Tres factores importantes parecen determinar el efecto de sepsis o SIRS en el huésped. El primero es la severidad de la respuesta inflamatoria inicial, esta respuesta es proporcional a la severidad de la infección o injuria, específicamente, la presencia de shock o disfunción multiorgánica dentro de las primeras 24 horas después de la injuria conllevan a un peor pronóstico. El segundo determinante es la persistencia del SIRS más allá del segundo día después de un trauma severo o injuria térmica, el cual está asociado con una tasa de complicación creciente. El tercer factor es la capacidad de adaptación del huésped; las edades extremas y la presencia de enfermedades coexistentes disminuirán la capacidad de adaptación del huésped y predecirán un peor pronóstico para cualquier injuria independientemente de su severidad. También es probable que algunos individuos estén genéticamente predispuestos a desarrollar una respuesta inflamatoria más severa ante cualquier injuria [6].

A la secuela del cuadro de SIRS-Sepsis se le denominó Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS). Entendemos como disfunción a la imposibilidad de mantener la homeostasis sin intervención terapéutica [8]. A nivel fisiológico se define la insuficiencia orgánica múltiple (IOM) como una alteración o anomalía funcional grave adquirida en al menos dos aparatos o sistemas, que dure un mínimo de 24 a 48 horas, como consecuencia del efecto acumulado de la deficiencia de los mecanismos de defensa del huésped y una inadecuada regulación de las reacciones inmunitaria e inflamatoria. La IOM es una complicación que se presenta en aproximadamente el 15% de los pacientes bajo tratamiento médico y quirúrgico que ingresan a la UCI y es la principal causa de muerte. Las alteraciones de la regulación inmunitaria en hígado y aparato digestivo predisponen a IOM y dificultan su resolución. Muchos estudios confirman que la sepsis es el principal factor predisponente para IOM durante la enfermedad médica o quirúrgica crítica. Una vez iniciada la IOM aparece típicamente en varias etapas bien definidas con características clínicas específicas de cada una, las cuales pueden variar en su duración en cada persona. Se considera que la evolución habitual de la IOM es de 14 a 21 días, después de la cual se llega a la recuperación o la muerte en el ámbito de las UCI más modernas y que está constituida por al menos cuatro fases: shock, reanimación, hipermetabolismo y transición de la IOM a múltiples vías convergentes y divergentes de daño celular e inflamación de los tejidos. No se ha definido aún de la IOM hasta que punto la alteración de la función de órganos específicos influye de manera desproporcionada sobre la patogenia de la misma y si dicha anomalía funcional se presenta con mayor frecuencia en un determinado sistema que en otros. No existe todavía un sistema de clasificación de aceptación universal de la insuficiencia por órganos. A pesar de ello se han dado grandes avances con las escalas de Evaluación Fisiológica Aguda y Crónica de la Salud (APACHE II Y III) y la de evaluación de la insuficiencia relacionada con sepsis (SOFA), en las que se individualiza el grado de disfunción, insuficiencia o ambas de cada uno de los sistemas o aparatos (cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, de la coagulación y nervioso) con base en resultados de laboratorio obtenidos todos los días [12].

Algunos investigadores han criticado la definición de SIRS del Consenso, por su alta sensibilidad y baja especificidad [13], igualmente se ha criticado la definición de shock séptico, porque no se ha definido la "resucitación adecuada con líquidos". Aparte, el criterio basado solo en la tensión arterial puede subestimar el número de pacientes con shock, porque la incapacidad de adecuar el aporte de oxígeno en relación a las necesidades metabólicas puede ocurrir con tensión arterial normal [14].

En el último Consenso de Diciembre del 2001 se concluyó que no existían evidencias para cambiar las definiciones de sepsis, sepsis severa y de shock séptico antes descritas, no obstante, estas definiciones no permiten un pronóstico preciso de la respuesta del huésped a la infección. Se propuso expandir la lista de signos y síntomas de sepsis para mejorar la interpretación de la respuesta clínica a la infección (Tabla 1) [15].

En un intento por estratificar a los pacientes en condiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico, se planteó utilizar un esquema de clasificación semejante al TNM empleado para las enfermedades oncológicas, llamado PIRO, cuyas iniciales significan: condiciones Predisponen-

tes, naturaleza y extensión de la **Infección**, la magnitud y naturaleza de la **Respuesta del huésped** y el grado de disfunción **Orgánica** concomitante. A continuación explicaremos la importancia de cada una de ellas:

**Predisposición:** Los factores premórbidos tienen un impacto substancial en el resultado de la sepsis, ya que modifican el proceso de la enfermedad y el acceso a las terapias. Este punto es enfatizado porque se demostró que los factores genéticos juegan un rol importante en la determinación del riesgo de muerte temprana debido a sepsis, en vista de que ellos influyen también el riesgo de muerte prematura en otras condiciones comunes, tales como en el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Más allá de las variaciones genéticas, sin embargo, el manejo de los pacientes con sepsis y en consecuencia el éxito sobre esta enfermedad está claramente influenciado por factores entre los cuales podemos mencionar: estado de salud premórbido, la reversibilidad de las enfermedades concomitantes y las creencias religiosas y culturales del huésped, los cuales proporcionan un acceso dirigido de la terapia. Los pacientes con muchos factores predisponentes pueden poseer también riesgos separados o diferentes para cualquiera de los distintos estados de infección, respuesta y disfunción orgánica, por ejemplo, la inmunosupresión puede incrementar el riesgo de infección de una persona, disminuir la magnitud de la respuesta inflamatoria de esa persona y no tener ninguna influencia directa sobre la disfunción orgánica. Igualmente un polimorfismo genético como ocurre con el alelo del TNF $\alpha$ 2 puede resultar en una respuesta inflamatoria más agresiva que el propio organismo invasor [15].

**Infección:** El sitio, tipo y la extensión de la infección tienen un impacto significativo en el pronóstico. En un reciente ensayo clínico aleatorio con nuevos agentes coadyuvantes en el tratamiento de la sepsis, se encontró que los pacientes con neumonía e infecciones intraabdominales tienen un alto riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con infecciones del tracto urinario, así mismo los pacientes con bacteriemias nosocomiales secundarias tienen mayor riesgo de mortalidad que los que presentan bacteriemia primaria relacionada con el catéter. Además se ha evidenciado que la respuesta endógena del huésped varía según se trate de gérmenes gramnegativos o grampositivos, ya que en estudios recientes con anticuerpos dirigidos contra la endotoxina, por ejemplo, se sugirió que el beneficio fue mayor en los pacientes con infecciones por microorganismos gramnegativos o endotoxemia, pero que dicho tratamiento podría ser dañino para pacientes con infecciones por grampositivos [15].

**Respuesta:** En general las terapias comunes empleadas para la sepsis están dirigidas contra la respuesta del huésped más que al microorganismo infectante, dicha respuesta ha sido difícil de caracterizar, sin embargo, supuestos marcadores biológicos de severidad de la respuesta incluyen niveles circulantes de procalcitonina, IL-6 entre muchos otros. Cuando un nuevo mediador es identificado se requieren estudios epidemiológicos para determinar si sus medidas o cuantificaciones son útiles para estratificar los pacientes. Además el set óptimo de marcadores biológicos para estratificar la sepsis puede depender de la naturaleza de la decisión terapéutica que haya sido tomada, por ejemplo, un indicador de alteración del sistema de coagulación puede ser más preciso para hacer una decisión acerca de si se instituye una

## Respuesta del huésped

### Progresión a sepsis severa



Figura 2. Progresión a sepsis severa

terapia con drotrecogin  $\alpha$  activado (proteína C activada), mientras que un marcador de disfunción adrenal puede ser más útil para determinar si se instituye terapia con hidrocortisona [15].

**Disfunción orgánica:** Por analogía con el sistema TNM la presencia de disfunción orgánica en la sepsis es similar a la presencia de metástasis en el cáncer. Ciertamente la severidad de la disfunción orgánica es un importante determinante del pronóstico durante la sepsis, no obstante, el que la severidad de la disfunción orgánica pueda ayudar en la estratificación terapéutica es menos claro. Sin embargo existen algunas evidencias de que la neutralización del TNF, que es un mediador inicial en la cascada inflamatoria, es más efectiva en los pacientes sin disfunción orgánica significativa, mientras que el drotrecogin  $\alpha$  activado puede proporcionar un mejor beneficio en los pacientes con mayor afectación en comparación con aquellos que están menos enfermos. La moderna escala de falla orgánica puede ser utilizada para describir cuantificadamente el grado de disfunción orgánica desarrollada durante el curso de enfermedad. La utilidad potencial del modelo PIRO propuesto radica en la capacidad para discriminar la morbilidad debida a la infección y la morbilidad debida a la respuesta frente a la infección. El sistema PIRO ha sido propuesto como un modelo para futuras investigaciones y como un trabajo en desarrollo, más que como un modelo para ser adoptado, su elaboración requerirá una extensa evaluación de la historia natural de la sepsis para definir aquellas variables que predicen no sólo un resultado adverso sino también la respuesta potencial a la terapia [15].

## IMPACTO DE LA SEPSIS

En un estudio realizado en los Estados Unidos se presentó un análisis epidemiológico de la sepsis basado en los diagnósticos de alta (año 1995). Se utilizó para el diagnóstico la Clasificación ICD-9 (de codificación de altas). La incidencia fue de 300 casos cada 100.000 habitantes. La mortalidad global fue de 18,6%, que se incrementa a 34,1%

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis

<b>Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes parámetros:</b>
<b><i>Variables generales</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C)</li> <li>▪ Hipotermia (temperatura menor de 36°C)</li> <li>▪ Frecuencia cardíaca mayor a 90 min<sup>-1</sup> o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad</li> <li>▪ Taquipnea</li> <li>▪ Alteración del estado mental</li> <li>▪ Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg por mas de 24 hrs)</li> <li>▪ Hiperglicemia (glicemia mayor a 120 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes</li> </ul>
<b><i>Variables inflamatorias</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucocitosis (cuenta WBC mayor de 12000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Leucopenia (cuenta WBC menor de 4000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Cuenta WBC normal con mas del 10% de formas inmaduras</li> <li>▪ Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal</li> <li>▪ Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal</li> </ul>
<b><i>Variables hemodinámicas</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensión arterial (TAS:&lt;90mmHg, TAM:&lt;70, o un descenso de la TAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad)</li> <li>▪ Saturación venosa mixta de oxígeno:&gt;70% . Nota: El valor normal de ésta en niños oscila entre 75% y 80%.</li> <li>▪ Índice cardíaco:&gt;3.5 L.min<sup>-1</sup>.M<sup>-2.3</sup>. Nota: el valor normal en niños oscila entre 3.5 y 5.5.</li> </ul>
<b><i>Variables de disfunción orgánica</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoxemia arterial (Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>&lt;300)</li> <li>▪ Oliguria aguda (gasto urinario&lt;0.5 mL.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> o 45 mmol/L al menos por 2 hrs)</li> <li>▪ Aumento de la creatinina mayor a 0.5 mg/dL</li> <li>▪ Anormalidades de coagulación (INR&gt;1.5 o aPTT&gt;60 s)</li> <li>▪ Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal)</li> <li>▪ Trombocitopenia (cuenta plaquetaria&lt;100000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Hiperbilirubinemia (BT:&gt;4 mg/dL o 70 mmol/L)</li> </ul>
<b><i>Variables de perfusión tisular</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acidosis láctica (&gt;1 mmol/L)</li> <li>▪ Disminución del llenado capilar o piel marmórea</li> </ul>

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis.

*Ninguno de estos signos de sepsis debería usarse en neonatos o niños. Los criterios de sepsis en la población pediátrica son hiper o hipotermia (temperatura rectal mayor de 38.5 °C o menor de 35 °C), taquicardia (ausente en pacientes hipotérmicos), y al menos una de las siguientes indicaciones de disfunción orgánica: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles séricos de lactato o pulso filiforme.*

Tabla 2. Sistema PIRO para estratificar la sepsis

<b>Dominio</b>	<b>Presente</b>	<b>Futuro</b>	<b>Razón</b>
<b>Predisposición</b>	Enfermedades premórbidas con probabilidad reducida de supervivencia a corto plazo. Creencias culturales y religiosas, edad y sexo.	Polimorfismos genéticos en los componentes de la respuesta inflamatoria (por ejemplo, en los receptores TLRs, receptores del TNF, IL-1, CD14); ampliando el entendimiento de interacciones específicas entre los patógenos y las enfermedades del huésped.	En el presente los factores premórbidos tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad potencial atribuible después de una injuria aguda; las consecuencias nocivas de la injuria depende de forma importante de la predisposición genética (futuro).
<b>Infección</b>	Cultivos y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de la enfermedad responsable para controlar el origen.	Ensayo de productos microbiológicos (LPS, manano, ADN bacteriano). Perfil de transcripción de genes (PCR).	Terapias específicas dirigidas contra el estimulante de la injuria requiere demostración y caracterización de la injuria.
<b>Respuesta</b>	SIRS, otros signos de sepsis, shock, proteína C reactiva.	Marcadores no específicos de actividad inflamatoria (procalcitonina o IL-6) o huésped inmunosuprimido. Antígeno humano leucocitario (HLA-DR). Detección de la terapia específica (Proteína C, TNF, PAF).	Tanto el riesgo de mortalidad como la respuesta potencial a la terapia varían con medidas inespecíficas de la severidad de la enfermedad (por ejemplo shock).
<b>Disfunción orgánica</b>	Disfunción orgánica como el número de órganos en insuficiencia o componentes del score (MOD, SOFA, LODS, PEMOD y PELOD)	Medidas dinámicas de la respuesta celular a la injuria-apoptosis, hipoxia citotóxica y estrés celular.	Respuesta a la terapia preventiva (por ejemplo, microorganismo específico o mediador temprano) no es posible si el daño ya está presente; se requieren terapias específicas para el proceso de injuria celular.

Tabla 2. Sistema PIRO para estratificar la sepsis

*SOFA: evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con sepsis; LODS: sistema logístico de disfunción orgánica; PEMOD: disfunción orgánica múltiple pediátrica; PELOD: logística de disfunción orgánica pediátrica.*

si se consideran solo los pacientes internados en las Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). En EEUU cada año se ingresan 751.000 casos de sepsis, 400.000 de ellos en UTIs. La incidencia de 300 casos por cada 100.000 habitantes es mayor que el de cáncer de mama (110/100.000) o que la insuficiencia cardíaca (130/100.000). En ese país fallecen cada año por sepsis 215.000 personas, número similar al producido por infarto agudo de miocardio (211.000 fallecimientos anuales).

La incidencia de la sepsis se ha incrementado, esto se relaciona con varios factores. En primer lugar, al hecho que la edad promedio de los pacientes internados aumenta año tras año, el aumento del número de pacientes inmunosuprimidos que ingresan en las UTIs y por último el incremento del número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos utilizados en la práctica diaria, lo que aumenta el riesgo de infección. Podemos concluir que la sepsis es una enfermedad común, de alta mortalidad y en crecimiento constante [1].

## FISIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

### *Respuesta inflamatoria sistémica*

El cuerpo humano tiene muchas maneras de protegerse a sí mismo. Algunas son simplemente barreras físicas, como la capa externa dura de queratina de la piel, que protege de un ambiente hostil a las células situadas por debajo de la misma. Otras son sustancias bioquímicas potentes que pueden proporcionar una protección relativamente inespecífica contra una amplia gama de microorganismos, por ejemplo, las lágrimas y muchas otras secreciones corporales contienen la enzima lisozima, que actúa digiriendo y debilitando las paredes protectoras que rodean a las células bacterianas. Una barrera química más elaborada es la que proporciona el grupo de proteínas sanguíneas que juntas constituyen la vía del complemento; estas proteínas median una cascada de reacciones enzimáticas que pueden ser desencadenadas por las características moleculares de la superficie de algunos microorganismos, y que pueden conducir finalmente a lisis o aumento en la fagocitosis del agente invasor. Durante las infecciones intensas el organismo también produce mayor cantidad de un grupo diferente de proteínas séricas conocidas como las proteínas de fase aguda, algunas de las cuales tienen efectos antimicrobianos, por ejemplo, la proteína C reactiva se fija a la denominada proteína C sobre la superficie de los neumococos y, así, promueve su destrucción por la cascada del complemento. Pero las estrategias de defensa más complejas, dinámicas y eficaces son realizadas por células especializadas que se desplazan a través del cuerpo para buscar y destruir micro-organismos y otras sustancias extrañas. En los seres humanos hay tres grupos principales de células que proporcionan este tipo de defensa. Dos de éstas, los neutrófilos y la serie de monocitos-macrófagos son células fagocíticas, que actúan principalmente englobando y digiriendo bacterias, desechos celulares y otras partículas de materia. El tercer grupo que constituye a los linfocitos y sus elementos relacionados tienen poca capacidad fagocítica pero, en vez de esto, participan en un número considerable de otras reacciones de protección que se conocen colectivamente como respuestas inmunitarias. Tanto los fagocitos como los linfocitos son esenciales para la salud; frecuentemente actúan en conjunto y dependen entre sí, en un grado considerable para su máxima eficiencia [16].

Podemos definir la inflamación como la respuesta no específica inicial ante la lesión tisular producida por un estí-

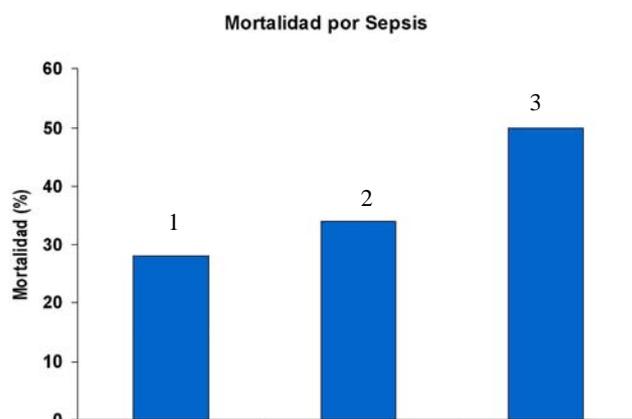


Figura 3. Mortalidad por sepsis. 1: Angus DC, et al. Crit. Care med 2001; 2: Sandz F et al, JAMA 1997; 278:234-40; 3: Zeni F et al Crit Care Med 1997: 1095-100

mulo mecánico, químico o microbiano [14]. Es una respuesta rápida, humoral y celular, muy amplificada pero controlada, en la cual la cascada de citocinas, el complemento, las kininas, la coagulación y la cascada fibrinolítica son disparadas en conjunto por la activación de los macrófagos y las células endoteliales por elementos bacterianos. Esta respuesta local es considerada benigna y adecuada en tanto el proceso inflamatorio sea correctamente regulado. La reacción tiene componentes proinflamatorios y antiinflamatorios, y a veces estos últimos son iguales o mayores que los proinflamatorios. Se producen cuatro eventos fundamentales en el desarrollo del proceso inflamatorio [6,17]:

- Vasodilatación
- Incremento de la permeabilidad microvascular
- Activación y adhesión celulares
- Coagulación.

### *Vasodilatación*

La inflamación es una respuesta a la infección o injuria tisular que está diseñada para erradicar el origen de la injuria y facilitar la reparación tisular. Fundamentalmente se caracteriza por un aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, exudación de un fluido rico en proteínas y migración de leucocitos hacia el sitio de la injuria. Inicialmente la inflamación causa un incremento de flujo sanguíneo local, esta respuesta está diseñada para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores solubles hacia el sitio de injuria o infección.

Este incremento del flujo sanguíneo local se debe a la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico y por las prostaglandinas vasodilatadoras que se producen en el sitio de la injuria. La producción del óxido nítrico se debe a la activación de la enzima sintetasa del óxido nítrico en las células endoteliales y leucocitos, éste causa relajación del músculo liso vascular reaccionando con el grupo HEME de la guanilatociclasa, activándola y aumentando la producción de GMPc que ejerce un efecto vasodilatador. Las prostaglandinas son producidas por la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico proveniente de las membranas celulares. Aunque el incremento del flujo sanguíneo es un rasgo importante de la efectividad de la respuesta inflamatoria, la activación sistémica de la vasodilatación puede causar hipotensión [6].

### Incremento de la permeabilidad microvascular

El incremento en el flujo sanguíneo durante la inflamación se acompaña de un incremento de la permeabilidad vascular. El cambio de la permeabilidad vascular se debe a la retracción de las células endoteliales y al desarrollo de poros transcitoplasmáticos en dichas células, así como por efecto directo de la injuria causada por el trauma o por los productos tóxicos liberados por los leucocitos. Esta respuesta ocurre primeramente en las vénulas postcapilares, trayendo como consecuencia la exudación de un fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular hacia el compartimiento intersticial. El propósito de esta respuesta exudativa es trasladar los mediadores solubles, tales como anticuerpos y proteínas de fase aguda hacia el sitio de la injuria. Este incremento en la permeabilidad vascular es mediado por varios factores que incluyen la histamina, bradikinina, el factor activador plaquetario, sustancia P y los leucotrienos. Un aumento inapropiado de la permeabilidad vascular puede causar el paso significativo de fluidos al interior de los tejidos y ocasionar disfunción orgánica, el ejemplo más dramático es el síndrome de distrés respiratorio agudo [6].

### Migración leucocitaria

La migración de los leucocitos es otro componente clave en la respuesta inflamatoria. La exudación de fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular trae como consecuencia hemoconcentración y éstasis en el sitio de la injuria. Este proceso facilita el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas, lo cual ha sido definido como marginación. La activación de las células endoteliales por citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), inicialmente induce expresión en la superficie celular de proteínas llamadas selectinas (SE y SP) que causan una unión débil de los leucocitos a la célula endotelial, este proceso es denominado rolling. La producción continua de citoquinas también estimula la expresión de moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales llamadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2), así mismo los leucocitos expresan en su superficie celular moléculas de adhesión de tipo integrinas (LFA-1 y MAC-1). La adhesión de la célula endotelial y de los leucocitos por las integrinas constituye una unión firme. La migración de los leucocitos hacia el sitio de la inflamación es mediada por factores quimiotácticos, entre los cuales podemos mencionar quemoquinas, productos bacterianos y componentes del complemento (IL-8, LPS, C5) [6,10].

La respuesta inmune es correctamente controlada y usualmente funciona de forma efectiva para limitar la infección y promover la reparación tisular. Normalmente existe un balance entre citoquinas proinflamatorias como el  $TNF\alpha$ , interleukina 1 (IL-1), IL-12 y el interferón  $\gamma$  ( $IFN-\gamma$ ) y señales antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador  $\beta$ , el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas. Este balance resulta de una activación efectiva y subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en algunos casos donde predomina la respuesta proinflamatoria puede originarse una inflamación sistémica severa que ha sido tipificada como sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Recíprocamente cuando predomina la respuesta antiinflamatoria puede desarrollarse un estado de inmunosupresión relativa, este fenómeno que puede verse después de un trauma mayor, de una injuria térmica o de un estado postsepsis se de-

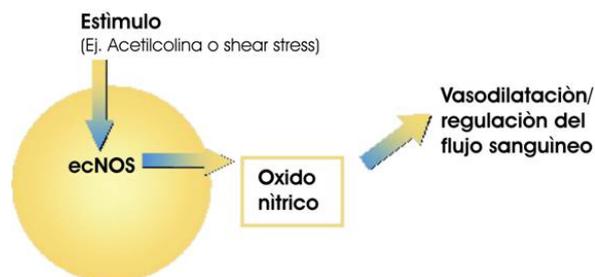


Figura 4. Vasodilatación debido a la producción de óxido nítrico

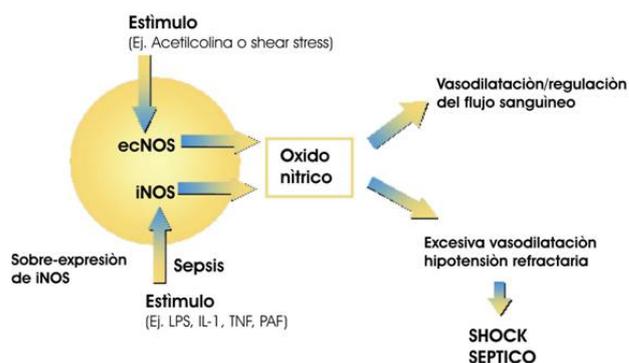


Figura 5. Alteraciones vasculares producidas por el óxido nítrico durante la sepsis

nomina Síndrome de Respuesta Compensadora Antiinflamatoria (CARS). Los pacientes que presentan CARS son más susceptibles de desarrollar complicaciones infecciosas. La disfunción multiorgánica, la insuficiencia orgánica y la muerte pueden ocurrir como consecuencia tanto de una inflamación severa (SIRS) como de una infección severa (CARS) [6].

### Citoquinas

Las citoquinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas de polipéptidos cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra y son biológicamente activas en concentraciones reducidas (picomolares o menos). Estas se diferencian de las hormonas endocrinas clásicas en que son producidas por varios tipos de células más que por órganos específicos, son producidas de nuevo en respuesta a distintos estímulos, desempeñan un papel poco importante en la homeostasis normal, a menudo son inducidas en respuesta a estímulos exógenos y con frecuencia ejercen efectos autocrinos y paracrinos. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios, por ejemplo en la inflamación inducen la liberación de otras citoquinas, óxido nítrico (NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), las interleukinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citoquinas por la acción de moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS) que son

reconocidas por las células del sistema inmune innato. Otros estímulos no infecciosos pueden de igual manera inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria.

Es indudable que las citoquinas participan directa o indirectamente en la patogenia de numerosas enfermedades, sobre todo aquellas asociadas con inflamación o proliferación celular. Algunas de estas enfermedades son el Síndrome de Respuesta Inflamatoria (SIRS)/Sepsis, el Síndrome de distres respiratorio del adulto, la caquexia carcinomatosa, la meningitis bacteriana, la enfermedad arterial coronaria, el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrosis hepática y pulmonar, el síndrome de Kawasaki, las neoplasias sólidas y hematológicas, la hipercalcemia del cáncer, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y enfermedades granulomatosas [10].

#### *Interacciones neutrófilos-célula endotelial*

Los polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos injuriados, junto con la síntesis y secreción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son también producidos por los leucocitos. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, antiadhesión y vasodilatador. Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y proadhesión celular (plaquetas y leucocitos), es decir, activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales. Todavía no conocemos totalmente como funciona el sistema, sin embargo, en ese microambiente el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos [18].

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS. Roger Bone propuso tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el **estadio I** en respuesta a una injuria se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Los niveles bajos in situ, como ya destacamos, tienen un efecto beneficioso ya que la inflamación es fundamental para combatir los microorganismos, eliminar detritus y curar heridas. Si la agresión es de suficiente magnitud ingresamos al **estadio II**, caracterizado por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. Así pues, el TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 aparecen en la circulación, se reclutan macrófagos y plaquetas. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (SIRS). Puede presentarse fiebre y se estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas al stress y el hígado para sintetizar reactantes de fase aguda,

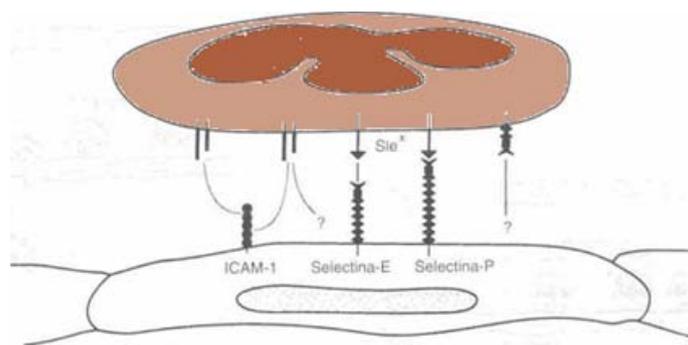


Figura 6. Unión de la célula endotelial y del neutrófilo a través de las selectinas e integrinas

tales como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Esta respuesta de fase aguda es estrictamente controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias. Esta situación continua hasta que ocurre la reparación tisular o curación de la herida, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura, un ejemplo típico es el postoperatorio. En ocasiones la homeostasis no se reestablece y pasamos al **estadio III** (SIRS), iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema retículoendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio de la injuria inicial [20].

#### FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comiencen con la bacteriemia<sup>1</sup> [10]. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas[9]. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el LPS o la endotoxina, que interactúa con el sistema retículoendotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y los mananos de la pared celular de las levaduras provocando así el estado séptico [9,10].

La endotoxina es un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable (cadena O específica más un oligosacárido) y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligante específica (proteína de fase aguda de síntesis hepática) denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es

<sup>1</sup> Bacterias presentes en sangre, confirmado por cultivo y que se caracteriza por ser transitoria.

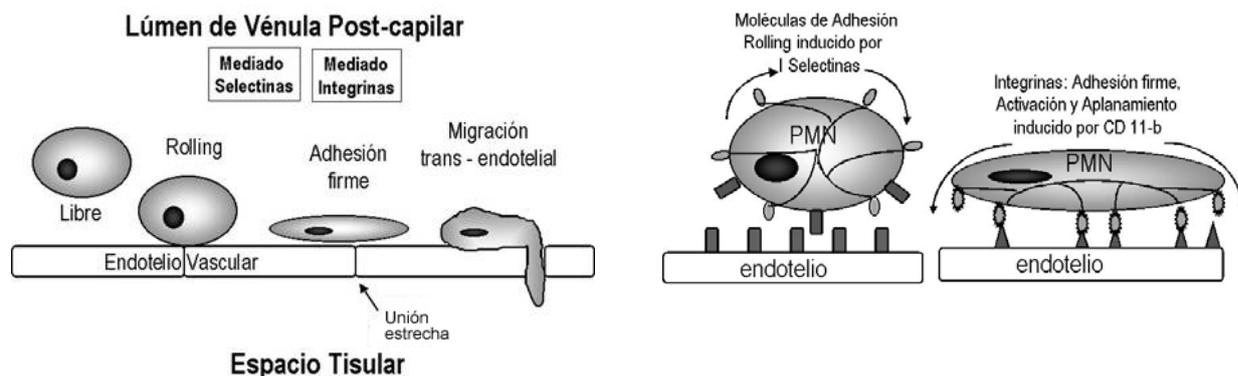


Figura 7. Rolling y unión fuerte al endotelio

mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 para gramnegativos y TLR2 para grampositivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteinkinasa y el factor nuclear  $\kappa B$  que inician los procesos de transcripción génica para el  $TNF\alpha$ , el cual es sintetizado en forma de preproteína, que posteriormente es clivada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  maduro [5].

El  $TNF\alpha$  y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (inducción de fiebre, posiblemente hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea (aumento de los leucocitos) y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Esta observación sustenta el concepto que postula que los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citoquinas y no las endotoxinas.

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el  $TNF\alpha$  estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación ("en más" y "en menos") a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. Un factor especialmente importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que posteriormente pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el  $TNF\alpha$  producidos en el sitio de la inflamación. También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico.

De manera concomitante se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorti-

coides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Además algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador  $\beta$ ) ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y  $TNF\alpha$  por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina [10].

Un aspecto de importancia clínica consiste en que los antibióticos pueden exacerbar la respuesta inflamatoria a los microorganismos a través de su lisis[10,14], con la liberación de cantidades crecientes de endotoxina libre. Este fenómeno puede dar como resultado un aumento del contacto entre la endotoxina y las células productoras de citoquinas, con un aumento resultante en la producción de IL-1,  $TNF\alpha$  e IL-8 [10].

#### Falla del sistema inmune en la sepsis

Los pacientes con sepsis tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Una de las razones de la falla de las estrategias antiinflamatorias en pacientes con sepsis podría ser un cambio del síndrome en el tiempo. Inicialmente se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. Esta secuela adversa de la sepsis que induce inmunosupresión es revertida con la administración del interferón  $\delta$ , el cual restaura la producción de  $TNF\alpha$  por los macrófagos, mejorando la sobrevivencia de los pacientes con sepsis [2].

#### Mecanismo de inmunosupresión en la sepsis

Las actividades de las células  $TCD4$  están programada por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el  $TNF\alpha$ , interferón  $\delta$  y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias (célula helper 2 [Th2]) como por ejemplo, IL-4 e IL-10. Los factores que determinan que tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudieran influir el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el sitio de infección. Los monocitos de los pacientes con quemaduras y traumatismos tienen niveles reducidos de citoquinas Th1, pero elevados niveles de citoquinas Th2 y al revertir esta respuesta Th2 mejora la sobrevivencia en los pacientes con sepsis. Otros estudios han demostrado que el nivel

de IL-10 está aumentado en los pacientes con sepsis y esta elevación puede ser un predictor de mortalidad [2].

La anergia es un estado donde no hay respuesta frente a un antígeno, las células T son anérgicas cuando fallan su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Heidecke y colaboradores examinaron la función de la célula T en pacientes con peritonitis y encontraron que tenían disminuida la función Th1 e incrementada la producción de citoquinas Th2, la cual es consistente con anergia. Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad. Los pacientes con traumatismos y quemaduras tienen niveles reducidos de linfocitos T circulantes y estos pocos linfocitos son anérgicos. En un trabajo reciente se demostró que tanto los linfocitos como las células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis. Un mecanismo potencial responsable de esta apoptosis puede ser el stress-injuria inducido por la liberación de glucocorticoides. La apoptosis celular induce anergia o citoquinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos, mientras que la necrosis celular ocasiona estimulación inmune y aumenta las defensas antimicrobianas [2].

En autopsias realizadas en pacientes que fallecen de sepsis se descubrió una marcada y progresiva apoptosis que disminuye el número de células del sistema inmunitario, tales como los linfocitos B, *TCD4* y células dendríticas, mientras que los linfocitos *CD8*, las células asesinas naturales y los macrófagos no disminuyen. La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes. La pérdida de linfocitos B, *TCD4* y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente. La sepsis postoperatoria está asociada con una alteración inmediata en la producción de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias por los monocitos y la sobrevivencia de algunos pacientes está en correlación con la recuperación de la respuesta inflamatoria. Estos autores concluyen que la inmunosupresión es una respuesta primaria mas que compensadora durante la sepsis. Otros postulan que durante la sepsis hay una respuesta secuencial, al inicio de marcada inflamación seguida de inmunosupresión [2].

#### Factores genéticos y sistema inmune

En 1892 William Osler afirmó que si no fuera por la gran variabilidad entre los individuos, la medicina podía ser considerada una ciencia y no un arte. En el siglo XXI la medi-

cina intensiva no ha podido erradicar el componente de arte en su labor asistencial. Indudablemente factores como la intensidad de la noxa y el estado previo de salud determinan la evolución de la enfermedad, no obstante existe cada vez mayor evidencia que indica la importancia del componente genético en la presentación clínica y el pronóstico del paciente ingresado en las UCI. Los rápidos avances de la biología molecular durante los últimos 10 años han permitido que se conozcan con mayor detalle los mecanismos moleculares de la enfermedad y la respuesta celular al stress. La base sobre la que descansa esta respuesta son los genes.

El conocimiento de los aspectos genéticos del paciente crítico es de interés por las siguientes razones:

- La variabilidad genética puede ser un factor de riesgo y un indicador pronóstico de enfermedades poligénicas (sepsis, disfunción multiorgánica, entre otras).
- La identificación de características genéticas permitirá una mejor selección de pacientes para ensayos clínicos.
- El estudio de los genes ayudará a descubrir las bases moleculares de la respuesta a los fármacos (farmacogenética)
- Los genes pueden resultar en un futuro próximo una diana en el tratamiento: terapia génica del paciente crítico.

El polimorfismo es una variación en la secuencia del ADN que ocurre en al menos 1% de la población, el significado funcional del polimorfismo tiene mayor relevancia cuando se traduce en un cambio de un aminoácido en el producto de un gen o cuando directamente afecta a la transcripción, la estabilidad o la traslación de ARNm[21]. Algunas personas pueden tener alteraciones o polimorfismos en los genes que controlan la respuesta a los microbios. Dentro de estas alteraciones se han descrito polimorfismos en los receptores de TNF, receptores de IL-1, receptores Fc $\delta$  y de los receptores transmembranas (TLRs). Los polimorfismos en los genes de las citoquinas pueden determinar las concentraciones producidas de citoquinas inflamatorias y antinflamatorias, y puede influir en si una persona tiene una marcada respuesta hiperinflamatoria o hipoinflamatoria a la infección [2,21,22]. El riesgo de muerte en algunos pacientes con sepsis está en relación con los polimorfismos genéticos del TNF $\alpha$  y TNF $\beta$  [2]. Además, la información genética individual puede utilizarse no sólo para identificar a grupos de pacientes con un riesgo elevado de desarrollar sepsis o disfunción multiorgánica sino también para determinar a los pacientes que pueden beneficiarse de una terapéutica basada en el bloqueo de mediadores [21]. Este sería un nuevo campo de conocimiento que comienza a aplicarse en medicina intensiva y sobre el cual el clínico tendrá que adquirir habilidades para la toma de decisiones en un futuro no muy lejano.

#### Sistema del complemento (C5a) y sepsis

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; media el proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Tres vías activan la cascada del complemento: la clásica, la alterna y la vía de la lectina. El grupo N terminal de proteólisis de C3, C4 y C5 liberan pequeños péptidos catiónicos, que se unen a receptores acoplados a la proteína G, en la superficie de varios tipos de células. La activación de estos receptores causa quimiotaxis de leucocitos, liberación de enzimas desde los gránulos citoplasmáticos y de citoquinas, activación de NADPH oxidasa

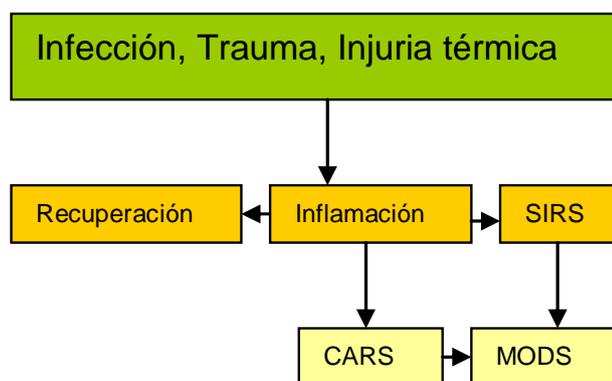


Figura 8. Factores desencadenantes de la inflamación, SIRS y CARS

y aumentan la permeabilidad vascular. El complemento además de participar en la respuesta inmunitaria del huésped, puede ocasionar injuria debido a los mediadores inflamatorios activados [16]. Recientemente se presentó la evidencia de que la neutralización del receptor de C5a con anticuerpos, protegía contra la muerte durante la sepsis, estos resultados se correlacionan con una disminución de los niveles de TNF $\alpha$  e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores. En la activación difusa del complemento como ocurre en la sepsis, la presencia intravascular de C5a paraliza a los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimioatrayentes. Además la agregación de los leucocitos en la microvasculatura ocurre secundariamente a una regulación en alta de las moléculas de adhesión por C5a. La activación local del complemento como por ejemplo en una neumonía, la producción localizada de C5a establece un gradiente de quimiotaxis para los leucocitos. Una alta concentración local de C5a impide la quimiotaxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata [23].

## RELACION ENTRE COAGULACIÓN Y SEPSIS

### *Interacción entre la inflamación y la coagulación*

Hace ya 30 años que se demostró que la activación de la coagulación se correlacionaba positivamente con el shock en los pacientes con sepsis [24], y que esta activación era independiente del agente infeccioso, ya que los gérmenes gramnegativos, grampositivos y los parásitos eran capaces de desencadenar esta respuesta. Sin embargo durante todos estos años no se le dio a la relación entre coagulación e inflamación, en el contexto de la sepsis, la importancia que parece tener. Los conocimientos aportados por la biología molecular han mejorado la comprensión de esta relación y numerosos estudios clínicos se han publicado sobre el tema. En los pacientes sépticos la coagulación intravascular diseminada (CID) aparece frecuentemente, pudiendo complicar la ya compleja situación clínica y contribuir a alta mortalidad [24].

Recientemente se ha demostrado que el sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (por ejemplo, endotoxina o LPS) y los mediadores de la inflamación. Los cambios inducidos por la endotoxina cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. La activación del sistema de coagulación y la coagulopatía microvascular son parte de la respuesta del huésped a la infección, la estrecha relación entre la coagulación microvascular, la sepsis y la mortalidad no ha sido totalmente apreciada. Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia, niveles elevados de producto de degradación de fibrina o D-dímero, que son marcadores de coagulopatía microvascular. Las citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL-8) incrementan la expresión del factor tisular, principal activador de coagulación en la sepsis, sobre la superficie de las células endoteliales y monocitos e inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de la proteína C, la trombosmodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la proteína C.

Estudios in vitro también han demostrado que estas citoquinas reducen la expresión del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y producen una intensa liberación del inhi-

bidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Los neutrófilos activados en el curso de la respuesta inflamatoria producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye a la antitrombinaIII (ATIII) y trombosmodulina, disminuyendo de esa manera la actividad de los anticoagulantes naturales. La proteína de fase aguda PCR (proteína C reactiva), secretada en el hígado en respuesta a citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente la IL-1) regula en más el factor tisular de la coagulación. Todas estas acciones contribuyen a la aparición del estado procoagulante característico de la respuesta inflamatoria sistémica, que lleva al consumo de los factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales, y a una ruptura del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis. La inflamación activa la coagulación, pero la activación de la cascada de la coagulación promueve la aceleración de la respuesta inflamatoria aguda.

La enzima trombina, que es responsable de la formación del trombo, es también un mediador mayor de la inflamación, ya que induce la regulación en más de las selectinas E y P, mediadores fundamentales en el inicio del proceso de pasaje de los neutrófilos de la circulación sanguínea a los tejidos [25] e induce por efecto directo la activación de las células endoteliales, leucocitos y plaquetas. A través de sus funciones proinflamatorias y procoagulantes, la formación inapropiada de trombina puede contribuir a algunas de las complicaciones de la sepsis, incluyendo disfunción vascular y adhesión leucocitaria. El depósito de fibrina produce microtrombos en la circulación, lo que genera isquemia tisular.

### *Activación de la coagulación*

La generación de trombina puede resultar de la activación de la vía intrínseca (activación contacto dependiente) o de la vía extrínseca (dependiente del factor tisular). Estudios iniciales in vitro demostraron que concentraciones muy altas de endotoxinas podrían activar directamente el factor XII, el cual es uno de los factores principales en el sistema de activación por contacto y estudios clínicos evidenciaron niveles muy bajos de dicho factor en pacientes sépticos, sugiriendo un rol importante de la vía intrínseca para la activación de la coagulación. Sin embargo, estudios recientes de endotoxemia y citoquinemias experimentales, usando estimulantes sensibles y específicos para la activación de varios factores de coagulación indican que la activación inicial de la coagulación en la sepsis es primariamente extrínseca (dependiente del factor tisular), ya que después de la inyección de endotoxinas o TNF $\alpha$  en voluntarios sanos y pacientes con cáncer, el factor X substancial, que es un mediador de la generación de trombina podría ser observado, mientras que los niveles plasmáticos de los marcadores de la vía intrínseca activada (complejo inhibidor factor XIIa-C1, complejo inhibidor kaliceína-C1 y péptido activador del factor) permanecen dentro de rangos normales.

Además estudios in vitro han demostrado que el TNF $\alpha$  induce la expresión del factor tisular sobre los monocitos, el cual se une y activa al factor VII, formándose el complejo factor tisular-factor VII activado, que es capaz de convertir el factor X en factor X activado. En estudios clínicos en niños con sepsis meningocócica se observó incremento en la elevación del factor tisular sobre los monocitos circulantes. Así mismo, cantidades sustanciales de factor tisular son expresados en sitios subendoteliales y estos productos pueden pasar a la circulación sanguínea como consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular en presencia de endotoxinas y/o citoquinas. La prueba final que demostró el rol primario de la vía extrínseca fue derivada de estudios

experimentales de bacteriemias o endotoxemias en chimpancés, en el cual el sistema extrínseco fue bloqueado por la infusión simultánea con anticuerpos monoclonales, todos dirigidos contra el factor tisular o factor VII activado. En estos la generación de trombina inducida por endotoxina y la conversión de fibrinógeno en fibrina fue completamente inhibida por bloqueo de la vía extrínseca. La activación de la coagulación inducida por endotoxinas mostró ser mediada en parte por el TNF $\alpha$  y por lo menos depende inicialmente de la activación de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea [9,24].

#### *Sistema de la proteína C en la sepsis*

En condiciones normales, la formación de trombos intravasculares se encuentra altamente regulada por un equilibrio entre los mecanismos protrombóticos y antitrombóticos. Los principales mecanismos antitrombóticos dependen de la acción de la proteína C, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). La trombina, formada en el proceso de coagulación, está íntimamente implicada en la activación de la proteína C, iniciando un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la formación de la misma tromba. La activación de la proteína C requiere la formación de un complejo entre la trombina y la trombomodulina. Este complejo trombina-trombomodulina cataliza la activación de la proteína C a proteína C activada, este proceso es acelerado si sucede en la proximidad de otra proteína de membrana, el receptor endotelial de la proteína C (EPCR). La proteína C activada en unión a su cofactor, la proteína S, hidroliza los factores Va y VIIIa, inhibiendo así la formación de complejos factor XaVIIIa (factor Xasa) y factor Xa-Va (protrombinasa), respectivamente. Se entiende así que el equilibrio entre la hemostasia normal y la situación patológica (caracterizada por una formación anormal de trombos) está determinado por la actividad dual de la trombina: procoagulante (formación de fibrina y activación de las plaquetas) y anticoagulante (activación de la proteína C) [26].

El sistema de la proteína C, tan importante para mantener una hemostasia normal [27], es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante. Tres cambios explican la reducción de la función de la proteína C: a) disminución de la concentración plasmática de la proteína C, por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación; b) disminución de la activación de la proteína C debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y c) disminución de la acción de la proteína C debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la proteína C.

El papel de la proteína C en la sepsis se encuentra apoyado por varias observaciones clínicas. Existe una correlación inversa entre la concentración de proteína C y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. El tratamiento con proteína C activada reduce la mortalidad en modelos de sepsis en primates e inhibe la coagulación intravascular diseminada, y la utilización de proteína C parece eficaz en el tratamiento de casos aislados de sepsis meningocócica y púrpura fulminante [28] y de sepsis por grampositivos. Finalmente, el déficit de proteína C o de proteína S se asocia con púrpura fulminante [26,29]. En estos niños, la administración de concentrado de proteína C previene el desarrollo de trombosis.

Parte de los progresos en el conocimiento de los cambios en la función hemostásica asociados a la sepsis se han realizado en estudios en pacientes con sepsis meningocócica. Esta forma de sepsis es peculiar en cuanto a que se asocia con una gran activación de la inflamación y de la coagulación, dando lugar a una coagulopatía y trombosis microvascular particularmente graves. Entre el 10 y el 20% de los casos presentan púrpura fulminante, con trombosis de vasos de gran calibre en los casos más graves, observándose extensas áreas de infarto en la superficie cutánea [26].

Recientemente se han aportado pruebas que documentan una activación defectuosa de la proteína C en pacientes con sepsis meningocócica. Faust y colaboradores han descrito, mediante la utilización de técnicas de inmunohistoquímica en muestras de tejido cutáneo de 21 pacientes diagnosticados de sepsis meningocócica, una disminución de la expresión de trombomodulina y del EPCR, tanto en vasos con trombosis como en vasos sin trombosis [30]. Los valores plasmáticos de trombomodulina se encuentran elevados en comparación con los determinados en sujetos control, y los valores plasmáticos de los antígenos de la proteína C, la proteína S y la antitrombina están disminuidos. El tratamiento con proteína C (no activada) en dos pacientes no se siguió de la aparición de valores detectables de proteína C activada en el plasma. La demostración de estos cambios en muestras de tejido de pacientes con sepsis meningocócica, así como la observación de una falta de activación de la proteína C administrada exógenamente, aporta pruebas más directas que las apoyadas en determinaciones en plasma para demostrar una deficiente activación de la proteína C en esta forma particularmente grave de sepsis. La reducción en la expresión endotelial de trombomodulina y de EPCR impide una eficaz activación de la proteína C en presencia de trombina, explicando, al menos en parte, la presencia de valores bajos o indetectables de proteína C activada y la ausencia de elevación de la proteína C activada tras la administración de proteína C en pacientes con sepsis meningocócica. En el contexto de una marcada activación de la coagulación y una gran formación de trombina, sería esperable la presencia de valores muy elevados de proteína C activada si el proceso de activación de la proteína C fuera normal [26].

Los valores plasmáticos de trombomodulina se encuentran elevados en pacientes con sepsis [29]. Este hallazgo es compatible con el hecho de que la concentración de trombomodulina en el sitio requerido para que ejerza su acción anticoagulante (la superficie endotelial) se encuentre disminuida. La disminución de la expresión de trombomodulina en la superficie endotelial podría explicarse al menos por dos mecanismos. En primer lugar, diversas citoquinas y la endotoxina inducen una disminución de la transcripción del gen de la trombomodulina. En segundo lugar, la elastasa neutrófila podría degradar el complejo de activación de la proteína C. Se ha descrito que el meningococo actúa aumentando la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial que favorecen la adhesión de neutrófilos al endotelio. Los neutrófilos activados, así como otros estímulos inflamatorios, degradan moléculas de glucosaminoglicanos en la superficie endotelial. La trombomodulina se encuentra unida al endotelio mediante un glucosaminoglicano (heparán sulfato), de forma que en condiciones inflamatorias se produce una liberación de trombomodulina desde la superficie endotelial a la circulación.

El tratamiento disponible para corregir la coagulopatía en

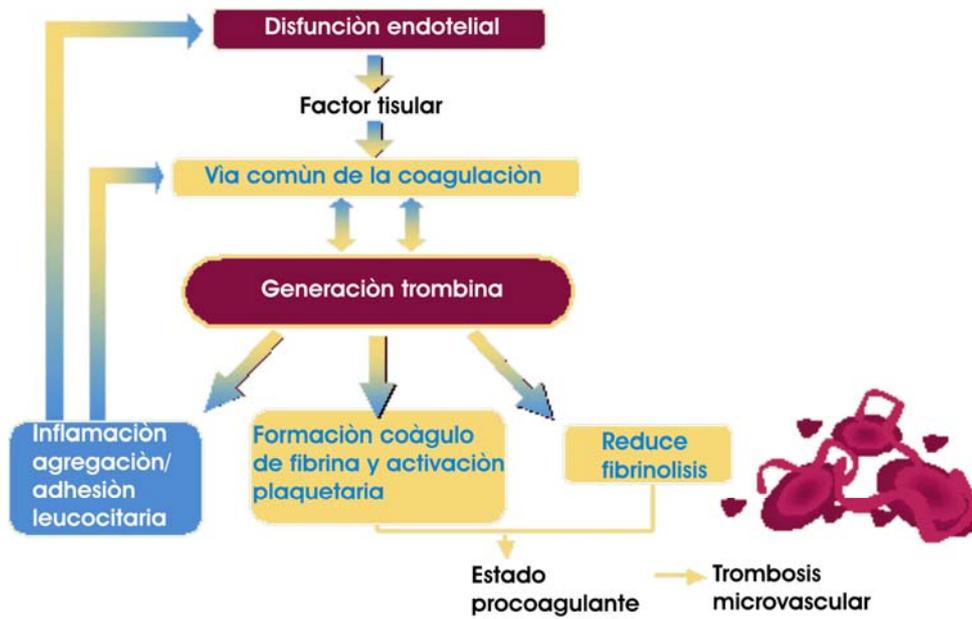


Figura 9. Rol de la trombina en la sepsis

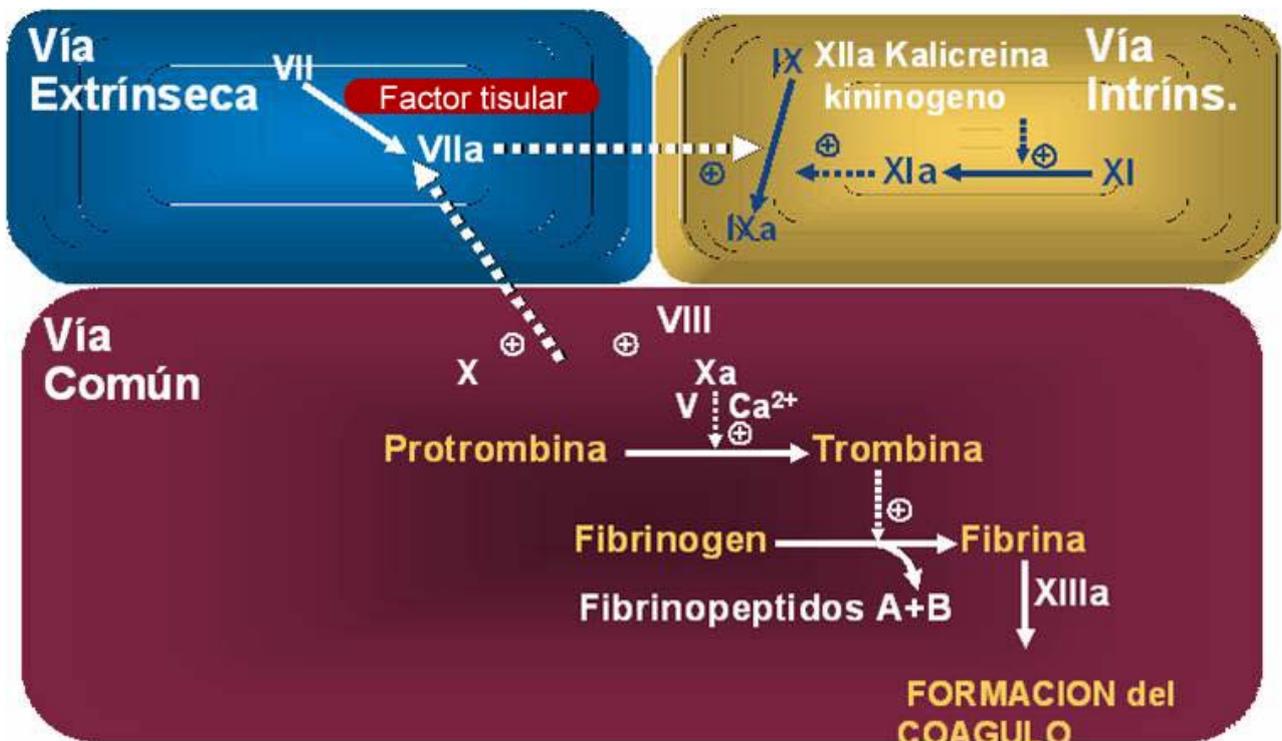


Figura 10. Cascada de la coagulación

pacientes con sepsis y marcada activación de la coagulación consiste en la administración de factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno. Esta estrategia resulta con frecuencia insuficiente para detener la progresión de la enfermedad. En niños con sepsis meningocócica, el tratamiento con concentrado de proteína C no activada ha demostrado ser eficaz en los casos comunicados y en series no controladas. La ventaja teórica de la proteína C es que actúa específicamente donde la coagulación se encuentra activada, en el sitio de formación de trombina (puesto que la activación de la proteína C requiere la formación del complejo trombina-trombomodulina), cesando su efecto en localizaciones donde no hay activación de la coagulación. Sin embargo, la proteína C requiere que el complejo de activación de la proteína C (complejo trombina-trombomodulina) se encuentre intacto, y que exista proteína S disponible para fijarse como cofactor a la proteína C activada.

Los hallazgos de Faust y colaboradores [30] sobre la deficiente activación de la proteína C tienen implicaciones terapéuticas, pues pueden indicar que el tratamiento con proteína C activada puede ser superior al tratamiento con proteína C no activada en pacientes con sepsis [31]. Las conclusiones de Faust y colaboradores [30], basadas en parte en la ausencia de activación de proteína C (no activada) administrada a estos enfermos (150 U/kg/día), ha sido puesta en duda por otro estudio, en el que se encontró un aumento dependiente de la dosis de la concentración de proteína C activada tras la administración de dosis más elevadas de proteína C (200, 400 o 600 U/kg/día) en 27 de 28 niños con sepsis meningocócica. Sin embargo, es posible que el amplio intervalo de confianza comunicado en los valores de proteína C activada en este estudio indiquen la posibilidad de una variable e ineficaz activación de la proteína C. De hecho, también en adultos se ha descrito que, en ciertos pacientes con sepsis grave, la proteína C no es activada de forma eficaz.

En resumen, existen pruebas que indican que la activación de la proteína C es deficiente en la sepsis, contribuyendo a la formación excesiva de depósitos de fibrina en la circulación. La deficiente activación de la proteína C en la sepsis se explica por la disminución de la expresión de la trombomodulina, la degradación del complejo de activación de la proteína C (complejo trombina-trombomodulina), la disminución de la expresión del receptor endotelial de la proteína C, y la formación de complejos proteína S-C4bBP. Estos cambios justifican el interés por administrar proteína C en su forma activada, más que proteína C (inactiva) como tratamiento de la coagulopatía de la sepsis [32,33].

## CONTROL DE LA ENDOTOXEMIA SISTÉMICA Y LA BACTERIEMIA POR EL HUÉSPED

Uno de los principales mecanismos de control de la magnitud de la endotoxemia y bacteriemia es su incorporación y eliminación por el sistema fagocítico mononuclear en el hígado. Este mecanismo depende en particular de la capa de células de Kupffer que recubren los sinusoides. Bajo ciertas circunstancias, los hepatocitos también intervienen en la eliminación intravascular de endotoxinas. Hay varias razones para explicar el papel esencial del hígado en el mecanismo de defensa del huésped. Cerca del 90% de los macrófagos fijos en los tejidos del organismo se encuentran dentro del hígado. Además, las células de Kupffer son más eficientes para eliminar bacterias y sus productos que otros fagocitos presentes en los tejidos, por ejemplo los macrófagos al-



Figura 11. Áreas cutáneas de necrosis secundarias a púrpura fulminante por meningococo

veolares, lo que quizás sea reflejo de las propiedades diferenciales de la activación celular y la interfaz celular sanguínea entre los aparatos y sistemas. La endotoxemia y el shock producen un reclutamiento adicional y activación de células fagocíticas en el hígado. Por último el hígado ocupa una posición estratégica muy cercana al flujo sanguíneo proveniente del aparato digestivo, en donde el intestino grueso constituye un reservorio muy importante de endotoxina y bacterias intraluminales. El flujo venoso espláncico total (25% del gasto cardíaco) pasa a través de los capilares sinusoidales. Esto proporciona el sistema de defensa de primer paso mediante el cual las sustancias vasoactivas que escapan de la luz intestinal pueden eliminarse antes de entrar a la circulación sistémica y los pulmones, el siguiente órgano encargado de la depuración de las mismas. La limitación del funcionamiento del sistema fagocítico mononuclear del hígado (sistema retículoendotelial) puede exagerar por diferentes factores de shock, daño orgánico múltiple y la mortalidad después de sepsis o traumatismo. Los de los estudios experimentales y clínicos demuestran la participación de varios factores que determinan la eficacia de los mecanismos de defensa sistémicos del huésped.

En primer lugar, el estado metabólico de las células, en términos de su "actividad fagocítica previa", es fundamental. La actividad fagocítica anterior o simultánea puede abatir o estimular la captura de diferentes partículas no bacterianas como restos de tejidos o productos de la degradación de fibrina como una función compleja en el tiempo. La mayor producción sistémica de endotoxina, mayor ingreso intravascular a partir de los depósitos en el intestino o una bacteriemia masiva pueden exceder la capacidad de las células de Kupffer, lo cual da lugar a un fenómeno de "derramamiento".

En segundo lugar, la disponibilidad de cofactores opsonícos no inmunitarios, por ejemplo glucoproteína, fibronectina plasmática, también regula la lesión de los tejidos y la insuficiencia orgánica. Los dominios dentro de la fibronectina fijan colágeno desnaturalizado, fibrina y estafilococo aureo. El mayor consumo de fibronectina plasmática sintetizada por las células endoteliales, hepatocitos y fibroblastos crea un estado "hipoopsonémico", en el cual se observa un incremento de la lesión a órganos de tipo microtrombótico demostrada en modelos animales y pacientes con IOM por sepsis.

En tercer lugar, las características de la irrigación hepática definen la velocidad de paso de las sustancias que elimina el hígado a través de los sinusoides. La separación entre el flujo sanguíneo venoso portal (70-80% del flujo total hepático) y el circuito arterial hepático (25-30% del

flujo total) influyen sobre las defensas del huésped de manera proporcional a la depuración de endotoxinas. La sepsis es capaz de reducir la efectividad de los mecanismos homeostáticos que mantienen el flujo sanguíneo del hígado y la permeabilidad capilar de dos maneras. Primero, la endotoxemia puede alterar la distribución intrahepática del patrón de riego de los sinusoides y propiciar una desviación hacia arriba en la relación de presión-flujo venoso portal que aumenta la resistencia venosa portal, al tiempo que se produce escape de endotoxina a partir del hígado que produce hipertensión pulmonar. Segundo, el secuestro de neutrófilos por el hígado en la fase inicial después de sepsis desacopla la relación normal entre irrigación de los sinusoides, desempeño fagocítico de las células de Kupffer y función de los hepatocitos, lo que provoca agregación de neutrófilos dentro de los sinusoides y mayor volumen de células endoteliales generado por agentes oxidantes y formación de microtrombos.

Por tanto, las condiciones previamente establecidas relacionadas con el daño hepático pueden ocasionar una hipoperfusión relativa del hígado o bien de los tratamientos tales como infusión de sustancias vasopresoras pueden causar isquemia hepática o mesentérica (que reduce el flujo portal de entrada) con efectos inmunomodulares. La incapacidad de las células de Kupffer para llevar a cabo la fagocitosis y controlar la endotoxemia y bacteriemia o los niveles sanguíneos de productos vasoactivos originados por la sepsis, entre ellos los factores de coagulación activados, eritrocitos destruidos y plaquetas predisponen a IOM por diferentes mecanismos. La presencia de hepatopatía es un factor clínico que favorece la IOM [12].

## REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble W, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
2. Richard S. Hotchkiss, MD., and Irene E. Karl, Ph.D. The pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003.348;2:138-150.
3. P. Torradella de Reynoso A., Salgado Remigio. Tratamiento de la sepsis grave y shock séptico: el futuro ha empezado. *Medicina Intensiva*. 2001.25;2:62-65.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-1655.
5. Alberto Dougnac L. Sepsis y Shock Séptico. *Apuntes de Medicina Intensiva*. Pontificia Universidad Católica de Chile. 2000;1-9.
6. Edward R. Sherwood, MD., Ph.D. Current Concept of The Inflammatory response. *The American Society of Anesthesiologists*. 2002;30:169-184.
7. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1998. 112:235-43.
8. Rangel-Fausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 1996;273:117-123
9. Young L. Síndrome de Sepsis. En Mandell, *Tratado de Infectología*. Capítulo 63. 973-987. 5ª Edición, 2000. Editorial Médica Panamericana
10. Shoemaker, Ayres, Grenvik and Holbrook. Citoquinas. *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. Editorial Panamericana. Buenos Aires-Argentina. 3ª Edición. 1998. Capítulo 21:154-160.
11. Muckart, David JJ and Bhagwanjee, Satish. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med*. 1997.25;11:1789-1795.
12. Hall, Schmidt and Wood. Insuficiencia Orgánica Múltiple: Manifestaciones clínicas, patogenia y tratamiento. *Cuidados Intensivos*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Segunda Edición. 1998. Capítulo 17:243-270.
13. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.. *Crit Care Med* 1997;25:372-374.
14. Opal SM The uncertain value of the definition for SIRS *Chest* 1998;113:1442-1443.
15. Crit Care 2003 Consensus 1997.
16. Parslow TG: Fagocitos: Neutrófilos y macrófagos. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Inmunología Básica y Clínica*. Capítulo 1: 13-27. 8va Edición. 1996. Editorial Manual Moderno.
17. Ulevitch RJ, Tobias PS: Recognition of endotoxin by cells leading to transmembrane signalling. *Curr Opin Immunol*. 1994;6:125-130, 1994.
18. Hack E, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001,29 (Suppl.) : S21-S27.
19. Arthur P. Wheeler and Gordon R. Bernard. Treating Patients with Severe Sepsis. *N. Engl. J. Med*. 1999.340;3:207-212.
20. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Med*. 1996;24:163-172.
21. G. Sirgo, J. Rello, M. Bodi, E. Díaz y colaboradores. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Aspectos generales, inflamación y sepsis. *Medicina Intensiva*. 2003. 27;1:24-31.
22. Kellum JA, Angus. Genetic variation and risk of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2003.69;4:245-53.
23. Craig Gerald. Complement C5a in the Sepsis Syndrome. Too Much of a Good Thing?. *N Engl J Med*. 2003.348;2:167-169.
24. Marcel Levi, Hugo ten Cate, Tom van der Poll. Patogénesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. *JAMA*. 1993.270:975-979.
25. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*. 1993.92:559-570.
26. J.A. Lorente y L. Landín. El sistema de la proteína C en la sepsis. *Medicina Intensiva*. 2003.27;3:171-173.
27. Esmon CT. The protein C pathway. *Crit Care Med*. 2000;28:S44-S48.
28. A. Sánchez Miralles, R. Reig Sáenz, P. Marco Vera. Alteraciones del sistema de la coagulación y la fibrinólisis en el shock séptico asociado a púrpura. *An Esp de Ped*. 2002.56;02:99-103.
29. Rintala E y col. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal diseases. *Crit Care Med*. 1998.26:965-968.
30. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001.345:408-416.
31. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhalmat JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001.344:699-709.
32. Mathay MA. Severe sepsis: a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *N Engl J Med*. 2001.344:759-762.
33. Lorent JA, Fernández-Segoviano P, Marcos M, Mon E, Guigou N, Pascual T, et al. Disfunción multiorgánica y cambios histológicos en la sepsis experimental. *Medicina Intensiva*. 1996.20:333-339.

Correspondencia: Dra Indira Briceño. Servicio de Emergencia General de Adultos. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Avenida 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101, Venezuela.

Para comentarios sobre este artículo favor dirigirse a: ediciones@medicrit.com