



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Zapata Ospina, Juan Pablo

Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune

Iatreia, vol. 24, núm. 2, junio-agosto, 2011, pp. 179-190

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180522556009>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune

Juan Pablo Zapata Ospina\*

*"Nuestros arsenales para destruir bacterias son tan poderosos... que corremos más peligro a causa de ellos que de los invasores"*

*Thomas Lewis (N Engl J Med, 1972)*

## RESUMEN

La sepsis continúa siendo una de las principales causas de muerte alrededor del mundo a pesar de los grandes avances en su investigación. Representa un desequilibrio en los diferentes mecanismos inmunológicos responsables de neutralizar la invasión de un agente infeccioso. En este artículo se presenta una revisión sobre los conceptos fisiopatológicos de la sepsis, así como sobre las diferentes alteraciones genéticas que hacen a un individuo susceptible a desarrollarla.

## PALABRAS CLAVE

*Sepsis; Sepsis/epidemiología; Sepsis/genética; Sepsis/fisiopatología*

## SUMMARY

### **Sepsis: the other face of immune response**

Worldwide, sepsis continues to be a major cause of death, in spite of the impressive advances in its research. This condition represents an imbalance in the different immunological mechanisms responsible for neutralizing the infectious agent invasion. In this paper, a review of the physiopathological concepts of sepsis is presented, including the different genetic variations which make an individual susceptible to sepsis.

## KEY WORDS

*Sepsis; Sepsis/epidemiology; Sepsis/genetics; Sepsis/physiopathology*

---

\* Médico interno, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.  
Correspondencia: juanpabloz87@gmail.com

Recibido: noviembre 22 de 2009

Aceptado: noviembre 12 de 2010

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune del ser humano es un arsenal de moléculas, células y tejidos especializados en la defensa del cuerpo frente a elementos extraños, incluidos los microorganismos. En este sentido, un agente infeccioso que invade un hospedero susceptible despierta en él una gran variedad de mecanismos inmunológicos, que buscan neutralizar la invasión y mantener así la homeostasis del cuerpo. El proceso básico que se lleva a cabo en esta respuesta es el de la inflamación, que se inicia por las estrategias de reconocimiento de la inmunidad innata y es, a su vez, el evento iniciador de la inmunidad adaptativa (1). Sin embargo, si esta respuesta inmune no se controla y llega a desarrollarse de manera exagerada y generalizada, produce diversas alteraciones que pueden representar incluso un riesgo para la vida del hospedero (2). Esta respuesta sistémica recibe el nombre de sepsis y representa la otra cara de la respuesta inmune al dejar de ser un mecanismo benéfico y convertirse en sí misma en una condición deletérea. En este artículo se revisarán los aspectos inmunológicos de la fisiopatología de la sepsis, específicamente los relacionados con la inflamación y la predisposición genética.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo una búsqueda en las bases de datos *Pubmed*, *OVID*, *Scielo*, *SpringerLink* y *Wiley InterScience* con los términos *MeSH*: sepsis, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, *epidemiology*, *physiopathology*, *treatment* y se hicieron combinaciones de términos. Los resultados se restringieron a la bibliografía con resúmenes publicada en los últimos 10 años. También se revisó la bibliografía de los artículos encontrados. En el sitio web de la FDA (*Food and Drug Administration*) se buscó información relacionada con la drotrecogina alfa activada.

## DEFINICIONES

La conferencia del Colegio Americano de Médicos del Tórax (*American College of Chest Physicians*) y la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (*Society of Critical Care Medicine*), reunida en Chicago en

1991, permitió estandarizar algunas definiciones y criterios que posibilitan el diagnóstico de sepsis y la instauración de un tratamiento adecuado (3). Estas nociónes traducen conceptualmente la pléthora de fenómenos inmunológicos sistémicos que ocurren en el organismo.

**Infección:** fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos en un tejido normalmente estéril.

**Bacteriemia:** presencia de bacterias viables en la sangre.

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos infecciosos y no infecciosos (como quemaduras, traumas y pancreatitis), que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

1. Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2$  menor de 32 mm Hg.
4. Leucocitos por encima de 12.000 o por debajo de 4.000/ $\mu\text{L}$ ; o bien, más de 10% de formas inmaduras (bandas).

**Sepsis:** SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

**Sepsis grave:** sepsis asociada con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Se habla de *sepsis grave de alto riesgo* cuando se asocia a falla de dos o más órganos.

**Choque séptico:** hipotensión (definida como presión arterial sistólica [PAS] menor de 90 mm Hg o una caída de la PAS de 40 o más mm Hg) inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, tales como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones del estado mental.

**Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM):** conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y que requiere intervención médica para mantener la homeostasis.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios sobre la epidemiología de la sepsis presentan limitaciones y gran variabilidad de datos y de diseños. No obstante, ha quedado claro que la incidencia de esta condición ha aumentado vertiginosamente durante los últimos años (4,5). Este hecho podría explicarse por la mayor proporción de pacientes de la tercera edad, el mayor número de personas inmunosuprimidas, el aumento de la resistencia microbiana y el uso más frecuente de procedimientos invasivos (4,6). La incidencia mundial de la sepsis se ha calculado en 18 millones de casos por año (7). En Estados Unidos se presentan 750.000 casos anuales y la tasa de mortalidad varía entre 28% y 50% (8) y es la décima causa de muerte (6). Las proyecciones sobre la incidencia han calculado aumentos de 1,5% al año. En los adultos la incidencia y la mortalidad aumentan con la edad (9); los hombres tienen 30% más riesgo de desarrollar sepsis que las mujeres y la incidencia es mayor en personas de raza negra (10). La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en pacientes pediátricos (11); la incidencia de sepsis neonatal, de acuerdo con los datos de la NNPD (por la sigla en inglés de *National Neonatal Perinatal Database*) es de 30/1.000 nacidos vivos y quienes tienen mayor riesgo son aquellos con bajo peso al nacer (12). La sepsis y sus condiciones asociadas tienen gran impacto sobre la economía: por cada caso, los costos médicos son de aproximadamente US\$22.100, con un total de \$16.7 billones anuales en Estados Unidos (7) y 0,42 a 0,49 billones de euros en el Reino Unido (8). En América Latina, la literatura sobre sepsis refleja la ausencia de un consenso sobre las definiciones clínicas, lo que dificulta hacer estudios apropiados para medir la magnitud del problema (13). Sin embargo, la heterogeneidad de los datos de incidencia y mortalidad sugiere que la situación de la sepsis en América Latina podría ser peor que la de los países desarrollados (13,14). Con respecto al microorganismo, una gran parte de los casos de sepsis la causan bacterias gramnegativas, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa* (15). Sin embargo, desde 1980 se ha observado un aumento en la incidencia de sepsis por bacterias grampositivas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, así como por hongos, especialmente por especies de *Candida* y *Aspergillus* (16).

## FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de la sepsis está determinado por las características del hospedero y por los factores intrínsecos del patógeno (17). Hasta ahora, la teoría más aceptada sobre la fisiopatología de la sepsis sostiene que esta representa una respuesta inflamatoria amplificada que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa (18). No obstante, se ha propuesto que en la sepsis realmente subyace un estado de inmunosupresión (19). El evento iniciador de la respuesta inflamatoria es el reconocimiento de los componentes estructurales o de las toxinas del agente infeccioso por el sistema inmune del hospedero, que conduce a la secreción de un gran número de mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para activar las vías de la inflamación y la coagulación (20). El resultado de esta activación son los efectos biológicos, que se traducen en las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes sépticos. A continuación se describen los diferentes procesos inmunológicos que ocurren durante la infección y que conducen a la sepsis.

### Reconocimiento y activación

La sepsis generalmente se inicia con la diseminación de microorganismos responsables de una infección local, generalmente en la piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario, o bien son introducidos directamente en la circulación por catéteres intravasculares (20). Los componentes estructurales del microorganismo expresan *rearrangements* moleculares altamente conservados, conocidos como PAMP (por la sigla en inglés de *pathogen associated molecular patterns*), que cumplen funciones vitales y son exclusivos del metabolismo microbiano. Algunos de los más conocidos son: el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, el peptidoglicano (PGN) y el ácido lipoteicoico (LTA) de las grampositivas, el lipoarabinomanán de las micobacterias, el zimosán de la pared de las levaduras, el ADN bacteriano hipometilado rico en secuencias específicas que contiene los dinucleótidos citosina y guanina en forma no metilada (motivos CpG), el ARN viral de cadena simple o doble y la flagelina de las bacterias flageladas (21).

Por su parte, el hospedero normal reconoce estas características moleculares por medio de los receptores

de reconocimiento de PAMP (PRR, por la sigla en inglés de *pathogen recognition receptors*), presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata. Los receptores tipo Toll (TLR, por la sigla en inglés de *toll-like receptors*) son hasta ahora los PRR mejor caracterizados. Se trata de glicoproteínas transmembranales con un dominio extracelular, responsable del reconocimiento de PAMP y que contiene motivos ricos en leucina, y otro intracelular, homólogo del dominio intracelular del receptor de la interleucina (IL)-1, denominado dominio TIR (por la sigla en inglés de *toll/interleukin-1 receptor*). Hasta ahora se han descrito 10 TLR en humanos, presentes en la superficie celular (TLR1, TLR2, TLR4-TLR6, TLR11) y en algunos compartimientos intracelulares, como los endosomas y los lisosomas (TLR3, TLR7-TLR9) (22). Los macrófagos, las células dendríticas (CD), los neutrófilos, los linfocitos B, las células endoteliales y algunas epiteliales y las plaquetas expresan TLR (23). El amplio rango de ligandos de estos receptores incluye lípidos modificados (LPS), proteínas (flagelina) y ácidos nucleicos. Al ponerse en contacto directo con su ligando, los TLR se activan e inician la transducción de señales intracelulares por dos vías: la una dependiente del factor de diferenciación mieloide de 88 kd (MyD88), que utiliza la mayoría de los TLR, y la otra, independiente de MyD88 y dependiente de la proteína adaptadora asociada al dominio TIR inducida de interferón-β (TRIF, por la sigla en inglés de *TIR domain-containing adapter-inducing interferon-β*), exclusiva de TLR3 y TLR4. La primera de estas vías se inicia con la modificación del dominio intracelular del TLR, que activa a la proteína MyD88; esto conduce a la activación de otras moléculas de señalización como las proteínas de la familia de las cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK, por la sigla en inglés de *IL-1R-associated kinase*) y del factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral -TNF- (TRAF-6, por la sigla en inglés de *tumor necrosis factor receptor associated factor-6*). El resultado es la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK, por la sigla en inglés de *mitogen-activated protein kinases*) y de varios factores de transcripción, como AP-1 y NF-κB, que regulan la expresión de genes que codifican para las citocinas con propiedades proinflamatorias IL-1β, IL-6 y TNF-α. TLR2 y TLR4 utilizan una segunda proteína adaptadora en la vía dependiente de MyD88 conocida como proteína adaptadora con dominio

TIR (TIRAP por la sigla en inglés de *toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein*). En la vía independiente de MyD88, las moléculas TRIF y TRAM (molécula adaptadora relacionada con TRIF, por la sigla en inglés de *trif-related adaptor molecule*) sirven de moléculas adaptadoras que reclutan y activan la cinasa TBK-1 (cinasa de unión a TANK, activador de NF-κB por las siglas en inglés de *tank-binding kinase /TBK-1* y *TRAF family member-associated NF-κB activator /TANK*) para la posterior activación de IRF3 (factor regulador de interferón -IFN- 3, por la sigla en inglés de *interferon regulatory factor 3*), el cual se desplaza al núcleo e induce la transcripción de genes responsables de la producción de IFN tipo I y de moléculas coestimuladoras. En pacientes con sepsis se ha comprobado un aumento en los niveles de TLR2 y TLR4 en la membrana de los monocitos, así como varias alteraciones genéticas en estos dos receptores, lo que sugiere una relación compleja y hasta ahora poco clara entre el proceso de reconocimiento y la sepsis (24).

Existen otros PRR, como las proteínas de la familia NOD (por la sigla en inglés de *nucleotide-binding oligomerization domain*) y la proteína RIG-1 (por la sigla en inglés de *Ras-related inhibitor of cell growth*), encargados del reconocimiento intracelular de PAMP, los receptores de lectina y los de peptidoglicano (PGP, por la sigla en inglés de *peptidoglycan receptor protein*) y varias moléculas de diferenciación leucocitaria, como CD13 y CD14 (25). Otros mecanismos de reconocimiento de la inmunidad innata incluyen el sistema del complemento, las defensinas y las catelicidinas (17). El complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) en las células presentadoras de antígenos (CPA), así como las cadenas Vβ del receptor de linfocitos T (TCR, por la sigla en inglés de *t-cell receptor*) pueden ligar superantígenos y desencadenar la producción masiva de citocinas proinflamatorias.

### Respuesta inflamatoria

Con la activación de los PRR se libera una gran cantidad de mediadores que conducen a activar directamente las células de la inmunidad innata y a inducir la respuesta inmune adquirida mediante la maduración de las CD y la modulación de la respuesta de los linfocitos T (LT) CD4+ hacia Th1 (17).

**Citocinas:** son proteínas que median un gran número de funciones en diferentes grupos celulares. Los fagocitos mononucleares son una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias una vez han reconocido los PAMP. A continuación se describen las principales citocinas inflamatorias involucradas en la sepsis.

**Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ):** lo producen los neutrófilos, LT, células endoteliales, mastocitos y células asesinas naturales (NK). La administración de esta citocina a animales de experimentación no infectados puede inducir las alteraciones patológicas observadas en la sepsis (26). Los estímulos para la liberación de este mediador incluyen los PAMP, la fracción C5a del complemento, la IL-1 y el mismo TNF- $\alpha$ . Este produce fiebre, aumenta la concentración de catecolaminas, activa neutrófilos, células endoteliales, monocitos y macrófagos, induce actividad procoagulante y estimula la liberación de otras citocinas, mediadores lipídicos y factores de crecimiento (27). El nivel plasmático de esta citocina aumenta tempranamente durante la sepsis, pero disminuye después de algunas horas (20).

**Interleucina-1 beta (IL-1  $\beta$ ):** su amplio rango de efectos biológicos incluye: activación de linfocitos B (LB) y LT, células NK, células endoteliales, neutrófilos y osteoclastos; induce la secreción de otras citocinas, factores de crecimiento y catecolaminas; estimulación del catabolismo, que lleva a hipertrigliceridemia; aumento de la temperatura corporal y, en dosis altas, puede causar hipotensión, leucopenia, congestión pulmonar e incluso la muerte (28).

**Interleucina-6 (IL-6):** si bien no induce por sí sola las características del SRIS, es un marcador importante de inflamación pues, a diferencia del TNF- $\alpha$ , su concentración plasmática se mantiene alta en el tiempo (29). La liberan monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos, LT y LB. Conduce a la producción hepática de reactantes de fase aguda e interviene en la diferenciación de los LB, la activación de los LT y la liberación del factor tisular (FT).

**Interleucina-12 (IL-12):** participa en el establecimiento de la respuesta Th1 y en la producción de IFN- $\gamma$  por los LT y las células NK. También se la ha relacionado con hepatomegalia y esplenomegalia, leucopenia

y anemia (27). En el choque séptico por *Neisseria meningitidis* el nivel plasmático de IL-12 se relaciona con el pronóstico y la gravedad de la enfermedad (30).

**Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ):** en los estadios iniciales de la inflamación, las células NK producen IFN- $\gamma$  y, a medida que se desarrolla la respuesta inmune, los LT CD4+ Th1 se convierten en la principal fuente de este mediador. La combinación de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  conduce a una activación óptima de los macrófagos, que los convierte en células microbicidas potentes.

**Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF):** lo secretan las células epiteliales pulmonares y renales, los macrófagos y los eosinófilos tras la exposición a citocinas proinflamatorias y a PAMP. Esta sustancia estimula la secreción de citocinas proinflamatorias, de óxido nítrico (NO) y de mediadores lipídicos. Se lo ha considerado un predictor importante del pronóstico de los pacientes sépticos, pues el aumento de su concentración plasmática se relaciona con manifestaciones clínicas graves y mortalidad precoz (31).

**Quimiocinas:** cumplen un papel importante durante la inflamación, porque facilitan la migración leucocitaria y median otros procesos como la angiogénesis y la degranulación de leucocitos. La interleucina-8 (IL-8) es una quimiocina liberada por monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales y epiteliales estimuladas por PAMP, TNF- $\alpha$  o IL-1, cuyos principales efectos son la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos. La proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, por la sigla en inglés de *monocyte chemoattractant-1 protein*) es otra quimiocina importante en sepsis por su potente acción quimioatrayente sobre las células mononucleares. Varios estudios demuestran que las concentraciones de estas quimiocinas se relacionan con la gravedad y el pronóstico de la sepsis, por lo que podrían considerarse útiles en el diagnóstico (32,33).

**Sistema del complemento.** La activación del complemento por las diferentes vías lleva a la formación de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a que incrementan la permeabilidad vascular e inducen en los mastocitos y los basófilos la liberación de histamina, TNF- $\alpha$ , PAF (factor activador de plaquetas, por la sigla en inglés de *platelet-activating factor*), prostaglandinas y leucotrienos (29). Además, C5a

es un factor quimiotáctico potente para células inflamatorias. Las anafilotoxinas también pueden formarse por la acción de la calicreína, la elastasa, la trombina y la plasmina, que pueden fraccionar a C3 y C5. Durante la sepsis, el complemento es uno de los principales mediadores del daño tisular. En los casos fulminantes por *Neisseria meningitidis* se ha evidenciado una activación excesiva de este sistema (30). En modelos animales, la neutralización con anticuerpos del receptor para la fracción C5a protege de la muerte por sepsis (34). También se han utilizado inhibidores de C1q, de la lectina ligadora de manosa (MBL, por la sigla en inglés de *mannose-binding lectin*) y de factor D con resultados promisorios, aunque su aplicación en humanos aún es incipiente (35).

### **Mediadores lipídicos**

Los diversos estímulos inflamatorios conducen a la activación de la enzima citoplasmática fosfolipasa A2 (PLA-2, por la sigla en inglés de *phospholipase A2*), que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la cara interna de la membrana celular liberando ácido araquidónico (ARA, por la sigla en inglés de *arachidonic acid*), que puede ser metabolizado por la cicloxygenasa, produciendo prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y prostaciclina, o por la lipoxigenasa, generando leucotrienos. Durante la inflamación, las principales fuentes de prostaglandinas son las plaquetas, los macrófagos, las células endoteliales y los mastocitos; los leucotrienos son producidos esencialmente por los mastocitos, los neutrófilos y los macrófagos (36). Durante la sepsis se ha visto un aumento en la actividad de la PLA-2 en los neutrófilos (37) y en la concentración de TX y prostaciclina (38). Se han utilizado los inhibidores de la cicloxygenasa, como el ibuprofeno, en pacientes sépticos y, si bien han disminuido los niveles de TX y prostaciclina, no han demostrado mejoría en el pronóstico ni en la mortalidad (39).

### **Radicales libres**

Son átomos o moléculas con un electrón desapareado lo que les confiere gran inestabilidad y alta reactividad, que los convierten en tóxicos. Las células fagocíticas producen las especies reactivas del oxígeno (ROS, por la sigla en inglés de *reactive oxygen species*) y del nitrógeno (RNS,

por la sigla en inglés de *reactive nitrogen species*) que juegan un papel importante en la destrucción de los agentes infecciosos. Durante la sepsis se encuentran aumentadas las concentraciones de estos dos tipos de sustancias y representan un riesgo para el hospedero, pues tienen relación con el daño celular y tisular (40). Se han utilizado inhibidores de los radicales libres (antioxidantes) que han mostrado resultados promisorios. Uno de ellos es la deferoxamina, un quelante del hierro, cuya administración ha aumentado significativamente la tasa de supervivencia de animales con sepsis (41).

**Óxido nítrico (NO).** Es un RNS que se produce a partir del aminoácido L-arginina, gracias a la acción de las enzimas óxido nítrico-sintetasas (NOS, por la sigla en inglés de *nitric oxide synthases*). Existen tres tipos de NOS: I o neuronal (n-NOS), II o inducible (iNOS) y III o endotelial (eNOS). La n-NOS y la eNOS se expresan permanentemente, por lo que se llaman NOS constitutivas, y se encargan de regular el tono vascular produciendo pequeñas cantidades de NO. En cambio, la iNOS solo se activa durante la inflamación, gracias a la estimulación que producen el LPS, la IL-1, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ , y genera NO en gran cantidad y por un período prolongado. En la sepsis, las principales fuentes de NO (inducible) son los neutrófilos (41) y las células endoteliales (42). El NO contribuye a la hipotensión característica del choque séptico, porque altera la contractilidad vascular con lo que favorece la vasodilatación e induce la disfunción miocárdica. Cuando se encuentra en concentración alta, el NO reacciona con el O<sub>2</sub><sup>-</sup> y forma peroxinitrito, un producto tóxico que causa daño tisular. La terapia con inhibidores selectivos y no selectivos de NOS ha mostrado que mejora los parámetros hemodinámicos de los pacientes sépticos pero ha aumentado significativamente la tasa de mortalidad (43,44); ello sugiere que, además de ser deletéreo, el NO tiene algún papel protector, posiblemente como inmunomodulador.

### **Activación de la coagulación**

El desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) es común en los pacientes con sepsis, con una prevalencia que oscila entre 16% y 38% (20). La CID se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación, que lleva a la formación intravascular de fibrina y a la disminución de las

plaquetas y de factores de la coagulación; como resultado se producen trombos que pueden ocluir los vasos sanguíneos, dificultando en última instancia el aporte de oxígeno a las células y promoviendo el desarrollo de la disfunción orgánica. Con el tiempo también se producen hemorragias graves que resultan del consumo masivo y subsecuente agotamiento de los factores de la coagulación y de las plaquetas. Durante la sepsis, los neutrófilos, las células endoteliales y especialmente los monocitos activados producen grandes cantidades de factor tisular (FT), activando la coagulación por la vía extrínseca (45). Además, se encuentran alteradas la actividad y la concentración de las proteínas anticoagulantes antitrombina (AT), inhibidor de la vía del TF (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) y proteína C reactiva (PCR). Con respecto al sistema fibrinolítico, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 estimulan la liberación del activador tisular del plasminógeno (TPA, por la sigla en inglés de *tissue plasminogen activator*) y del activador del plasminógeno similar a urocinasa (UPA, por la sigla en inglés de *urokinase-like plasminogen activator*), que activan el plasminógeno y degradan la fibrina (45). Sin embargo, este aumento de la actividad fibrinolítica se contrarresta con las grandes concentraciones de los inhibidores de la fibrinólisis -como el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1, por la sigla en inglés de *plasminogen activator inhibitor-1*) y el factor inhibidor activable de trombina (TAFI, por la sigla en inglés de *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*)- típicas de la sepsis grave y que también son resultado de la acción de las citocinas proinflamatorias (20). La PCR humana recombinante (drotrecogin alfa activada) fue el primer anticoagulante que demostró ser eficaz en el tratamiento de la sepsis grave. El estudio desarrollado por el grupo PROWESS (por la sigla en inglés de *Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) evidenció que la infusión intravenosa de drotrecogin alfa activada produce una disminución del 19,4% del riesgo relativo de muerte (46). Con base en estos resultados, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por la sigla en inglés de *Food and Drug Administration*) aprobó en 2001 el uso de este agente para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave con alto riesgo de muerte (47). También se ha investigado ampliamente la antitrombina

(AT) recombinante y purificada. Su administración a dosis altas en animales (48,49) y humanos (50,51) con sepsis grave (sin el uso concomitante de heparina) ha incrementado significativamente la tasa de supervivencia; sin embargo, estos estudios no permiten establecer con claridad un uso estándar de la AT en la práctica clínica. Estudios iniciales con TFPI recombinante (tifacogin) mostraron beneficios en el tratamiento de la sepsis y de la sepsis grave; no obstante, resultados posteriores dejaron en claro que su administración no reduce la tasa de mortalidad y que además favorece la aparición de hemorragias (52).

### Cascada antinflamatoria

Durante la sepsis, el proceso inflamatorio es seguido de una respuesta antinflamatoria, conocida como síndrome de respuesta antinflamatoria compensadora (CARS, por la sigla en inglés de *compensatory antiinflammatory response syndrome*) o inmunoparálisis (19). En esta respuesta se produce la liberación de citocinas con propiedades antinflamatorias, como IL-4, IL-10 e IL-13, el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y el factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ , por la sigla en inglés de *transforming growth factor beta*). Estos agentes, en general, buscan suprimir la expresión de los genes para la IL-1, el TNF- $\alpha$  y otras citocinas inflamatorias, inhibir la presentación antigénica y disminuir la producción de ROS. Durante la CARS, los monocitos pueden perder su capacidad de montar la respuesta inflamatoria (desactivación), los LT pueden estar en un estado de anergia y diversos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales pueden sufrir apoptosis (53). Diversos estudios experimentales y clínicos han comprobado que la intensidad de esta fase se correlaciona con el pronóstico de la sepsis (54,55).

### Susceptibilidad genética en sepsis

Actualmente se han asociado diversas alteraciones genéticas con el desarrollo de sepsis y sus complicaciones, fundamentalmente mediante la comparación de pacientes sépticos con individuos controles, con el fin de detectar diferencias que lleven a la determinación de genes candidatos (tabla n.º 1).

**Tabla n.º 1: Genes candidatos relacionados con sepsis**

Factor	Alteración genética	Efecto	Ref.
TNF- $\alpha$	SNP en la región reguladora: cambio de G por A en la región -308 del promotor (-308G/A TNF- $\alpha$ SNP, llamado también alelo TNF2)	Predispone a una mayor gravedad de la sepsis; relacionado algunas veces con aumento del nivel de esta citocina.	18
TNF- $\beta$ linfotoxina- $\alpha$	SNP en el intrón -252G/A TNF- $\beta$ SNP -A en posición 1069 (alelo TNFB2)	Relacionados con mayor riesgo de sepsis después de trauma y con mayor mortalidad en sepsis grave, probablemente por aumento en el nivel de TNF.	56
IL-1	IL-1 $\alpha$ : -889C/T SNP IL-1 $\beta$ : -511 SNP; +3953 SNP	Se relacionan con aumento en la producción de IL-1 ( $\alpha$ y $\beta$ ); los datos de su papel en sepsis son variables.	57
IL-1ra	VNTR de 86 pares de bases en el intrón 2	Asociados con una menor producción de IL-1ra y mayor susceptibilidad y mortalidad.	58
IL-6	SNP en promotor -174 G/C Haplótipo: -174G/C, +1753C/G y +2954G/C	Al parecer predispone al desarrollo de choque séptico. También se asocia con aumento de la mortalidad y desarrollo de SDOM.	59
IL-10	SNP en la región promotora -1082G/A;	Se ha asociado con la producción aumentada de IL-10 y con el aumento en la incidencia y en la mortalidad de la sepsis grave.	60
CD14	SNP en la región promotora -159C/T;	Se relaciona con aumento en el nivel de CD14 soluble circulante y con mayor susceptibilidad y mortalidad.	61
TLR4	896A/G SNP (o Asp299Gly) y 1196C/T SNP (o Thr399Ile)	Podrían implicar una mayor incidencia de infecciones por gramnegativos y mayor susceptibilidad al choque séptico.	62
MBL	Variantes B, C, D	Se produce una disminución de la proteína en sangre, asociada a mayor susceptibilidad a infecciones y a sepsis	63
Proteínas de choque térmico HSP (Heat shock protein)	SNP en posición +1276 del gen que codifica para HSP70-2 (+1276 HSP70-2 A/G)	Aumentaría el riesgo de aparición de choque séptico y SDOM secundarios a NAC.	64
PAI-1	Deleción/inserción (4G/5G) de un par de bases en la región promotora	Se ha observado una mayor concentración de PAI-1 sanguíneo, que conlleva un peor pronóstico de sepsis.	65
TIRAP	SNP en región codificadora de la proteína adaptadora Mal (TIRAP)	Se produce una sustitución de serina por leucina en la posición 180 de la proteína Mal (S180L), la cual parecería tener una efecto protector durante bacteriemias.	66

**Tabla n.º 1: Genes candidatos relacionados con sepsis (Continuación)**

Factor	Alteración genética	Efecto	Ref.
APOE (apolipoproteína E)	Este gen codifica la apolipoproteína E (apoE) y puede tener variaciones, produciendo varias isoformas de apoE.	Isoforma apoE3 (APOE3) se ha relacionado con una incidencia menor de sepsis grave posoperatoria.	67
Caspasa-12 (Csp-12)	SNP en exón 4	Implicado en una hiporrespuesta a la endotoxina, al codificar una proteína truncada (Csp12S) o una proenzima caspasa larga (Csp12L) que podría ser factor de riesgo para sufrir sepsis	68
Quimiocina CXCL2 (Proteína inflamatoria de macrófagos 2)	VNTR en promotor -605	Se ha relacionado con un mejor pronóstico de la sepsis, pero no se ha estudiado lo suficiente.	69

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido; VNTR: número variable de repeticiones en tandem; G: guanina; A: adenina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. SDOM: síndrome de disfunción orgánica múltiple. MBL: lectina ligadora de manosa (por la sigla en inglés de *mannose binding lectin*).

## CONCLUSIONES

La sepsis es una condición cuya frecuencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, y que sigue siendo un problema de altas morbilidad y mortalidad. Esto ha impulsado múltiples esfuerzos por tratar de conocer a fondo sus bases fisiopatológicas; los conocimientos hasta ahora adquiridos muestran que se trata de una enfermedad extremadamente compleja, en la que intervienen muchos sistemas y cuya base genética se hace cada vez más evidente. Con esto se abren las posibilidades de nuevas investigaciones con el fin de lograr una intervención eficaz mediante la implementación de pruebas diagnósticas precoces y de un esquema de tratamiento efectivo que permitan mirar con mayor tranquilidad la otra cara del sistema inmune.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, Coban C, Akira S. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe*. 2008 Jun;5(6):352-63.
- Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*. 2008 Feb;118(2):413-20.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009 Nov;136(5 Suppl):e28.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
- Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1432-40.
- Cribbs SK, Martin GS. Expanding the global epidemiology of sepsis. [Internet]. *Crit Care Med*. 2007 Nov;35(11):2646-8.
- Carrillo Esper R. El reto en sepsis. *Cirugía y Cirujanos*. 2005;73(2):77-78.
- Gupta S, Jonas M. Sepsis, septic shock and multiple organ failure. *Anaesth Intensive Care Med*. 2006;7(5):143-146.
- Gutiérrez F. Importancia de la edad avanzada en las infecciones: mitos y realidades. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(10):609-11.

10. Berkowitz DM, Martin GS. Disparities in sepsis: what do we understand? *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):958-60.
11. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 May;6(3 Suppl):S3-5.
12. Sankar M, Agarwal R, Deorari A, Paul V. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2008;75(3):261-266.
13. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2005 Sep;18(3):163-71.
14. Restrepo MI, Dueñas C, González M, Ortíz G, Granados M, Álvarez C, et al., Asociación Colombiana de Medicina Interna undefined Asociación Colombiana de Infectología. Consenso colombiano en sepsis. *Infectio.* 2007;11(7):46-56.
15. Poll T van der, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008 Jan;8(1):32-43.
16. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14 Suppl(4):5-24.
17. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):211-23.
18. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 420(6917):885-91.
19. Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med.* 2008 May;86(5):495-506.
20. Cunneen J, Cartwright M. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory response with treatment. *AACN Clin Issues.* 15(1):18-44.
21. Hirsch T, Metzig M, Niederbichler A, Steinau H-U, Eriksson E, Steinstraesser L. Role of host defense peptides of the innate immune response in sepsis. *Shock.* 2008 Aug;30(2):117-26.
22. Albiger B, Dahlberg S, Henriques-Normark B, Normark S. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: focus on the Toll-like receptors. *J Intern Med.* 2007 Jun;261(6):511-28.
23. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, Acquart S, Genin C, Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunol Cell Biol.* 2005 Apr;83(2):196-8.
24. Romics L, Szabo G, Coffey JC, Wang JH, Redmond HP. The emerging role of toll-like receptor pathways in surgical diseases. *Arch Surg.* 2006 Jun;141(6):595-601.
25. Lebedev KA, Poniakina ID. [New immunology--immunology of pattern recognition receptors]. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2006 Jan;(5):517-29.
26. Arndt P, Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27 Suppl(1):S104-15.
27. Cavaillon JM. Pathophysiological role of pro- and anti-inflammatory cytokines in sepsis. *Sepsis.* 1998;2(2):127-140.
28. Mayer J, Hajek R, Vorlicek J, Tomiska M. Sepsis and septic shock. I. Definitions and pathophysiology. *Support Care Cancer.* 1995 Mar;3(2):106-10.
29. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Lett.* 2007 Jul;581(19):3723-33.
30. Kleijn ED de, Hazelzet JA, Kornelisse RF, Groot R de. Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. *Eur J Pediatr.* 1998 Nov;157(11):869-80.
31. Chuang CC, Wang ST, Chen WC, Chen CC, Hor LI, Chuang AYC. Increases in serum macrophage migration inhibitory factor in patients with severe sepsis predict early mortality. *Shock.* 2007 May;27(5):503-6.
32. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007 Jan;11(2):R49.
33. Bossink AW, Paemen L, Jansen PM, Hack CE, Thijss LG, Van Damme J. Plasma levels of the chemokines monocyte chemotactic proteins-1 and -2 are elevated in human sepsis. *Blood.* 1995 Nov;86(10):3841-7.
34. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome--too much of a good thing? *N Engl J Med.* 2003 Jan;348(2):167-9.
35. Bhole D, Stahl GL. Therapeutic potential of targeting the complement cascade in critical care medicine. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1 Suppl):S97-104.
36. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001 Nov;294(5548):1871-5.

37. Levy R, Dana R, Hazan I, Levy I, Weber G, Smoliakov R, et al. Elevated cytosolic phospholipase A(2) expression and activity in human neutrophils during sepsis. *Blood*. 2000 Jan;95(2):660-5.
38. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, Higgins SB, Metz CA, Swindell BB, et al. Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome. Effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Nov;144(5):1095-101.
39. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Mar;336(13):912-8.
40. Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, Salomão R. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock*. 2003 Sep;20(3):208-12.
41. Messaris E, Antonakis PT, Memos N, Chatzigianni E, Leandros E, Konstadoulakis MM. Deferoxamine administration in septic animals: improved survival and altered apoptotic gene expression. *Int Immunopharmacol*. 2004 Mar;4(3):455-9.
42. Bultinck J, Sips P, Vakaet L, Brouckaert P, Cauwels A. Systemic NO production during (septic) shock depends on parenchymal and not on hematopoietic cells: in vivo iNOS expression pattern in (septic) shock. *FASEB J*. 2006 Nov;20(13):2363-5.
43. Hauser B, Bracht H, Matejovic M, Radermacher P, Venkatesh B. Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth Analg*. 2005 Aug;101(2):488-98.
44. Cobb JP. Nitric oxide synthase inhibition as therapy for sepsis: a decade of promise. *Surg Infect (Larchmt)*. 2001 Jan;2(2):93-100; discussion 100-1.
45. Levi M, Poll T van der. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med*. 2005 Oct;15(7):254-9.
46. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(10):699-709.
47. U.S Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Drotrecogin alfa Product Approval Information – Licensing Action. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093372.htm> (Consultado marzo 23 de 2011).
48. Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (3): CD004388
49. U.S Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Drotrecogin alfa Product Approval Information – Licensing Action. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093372.htm> (Consultado marzo 23 de 2011).
50. Fourrier F, Jourdain M, Tournoys A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med*. 2000 Sep;28(9 Suppl):S38-43.
51. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):285-92.
52. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul;290(2):238-47.
53. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan;348(2):138-50.
54. Ashare A, Powers LS, Butler NS, Doerschug KC, Monick MM, Hunninghake GW. Anti-inflammatory response is associated with mortality and severity of infection in sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Apr;288(4):L633-40.
55. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest*. 1998 Jun;113(6):1625-31.
56. Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, Schröder J, Staubach K, Nast-Kolb D, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg*. 1999 Aug;230(2):207-14.

57. Papathanassoglou EDE, Giannakopoulou MD, Bozas E. Genomic variations and susceptibility to sepsis. AACN Adv Crit Care. 17(4):394-422.
58. Arnalich F, López-Maderuelo D, Codoceo R, Lopez J, Solis-Garrido LM, Capiscol C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. Clin Exp Immunol. 2002 Feb;127(2):331-6.
59. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. Arch Intern Med. 2005 Jan;165(1):75-82.
60. Shu Q, Fang X, Chen Q, Stuber F. IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. Chin Med J (Engl). 2003 Nov;116(11):1756-9.
61. Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. Crit Care Med. 2002 May;30(5):969-73.
62. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. Arch Intern Med. 2002 May;162(9):1028-32.
63. Gordon AC, Waheed U, Hansen TK, Hitman GA, Garrard CS, Turner MW, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in severe sepsis: relationship to levels, incidence, and outcome. Shock. 2006 Jan;25(1):88-93.
64. Waterer GW, ElBahlawan L, Quasney MW, Zhang Q, Kessler LA, Wunderink RG. Heat shock protein 70-2+1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2003 May;31(5):1367-72.
65. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Böning O, Engel J, et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. Lancet. 2001 Apr;357(9262):1096-7.
66. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, Dunne A, Murphy C, Ling EY, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. Nat Genet. 2007 Apr;39(4):523-8.
67. Moretti EW, Morris RW, Podgoreanu M, Schwinn DA, Newman MF, Bennett E, et al. APOE polymorphism is associated with risk of severe sepsis in surgical patients. Crit Care Med. 2005 Nov;33(11):2521-6.
68. Saleh M, Vaillancourt JP, Graham RK, Huyck M, Srinivasula SM, Alnemri ES, et al. Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms. Nature. 2004 May;429(6987):75-9.
69. Villar J, Pérez-Méndez L, Flores C, Maca-Meyer N, Espinosa E, Muriel A, et al. A CXCL2 polymorphism is associated with better outcomes in patients with severe sepsis. Critical care medicine. 2007 Oct;35(10):2292-7.

