

# Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta

## *Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation*

Dr. Juan B. Dartiguelongue<sup>a,b,c</sup>

### RESUMEN

La sepsis continúa siendo una causa mayor de morbilidad. Es ocasionada por una respuesta inmune no regulada frente a un proceso infeccioso, que origina disfunción de órganos y sistemas.

La respuesta inflamatoria frente a los microorganismos patógenos implica una sucesión dinámica y compleja de eventos, conducentes a la activación endotelial y del sistema inmunológico. La finalidad de este proceso es controlar la infección y reparar los tejidos. Sin embargo, tanto factores del huésped como del germen pueden llevar al desarrollo de formas graves de inflamación sistémica, con elevada mortalidad. La sepsis se encuadra dentro de este complejo escenario, donde la tormenta inflamatoria y el patógeno que la inició convergen en un cuadro multisistémico grave.

Se divide el manuscrito en dos secciones. La primera describe los mecanismos que generan inflamación sistémica y progresión hacia la sepsis, junto con sus principales marcadores biológicos. La segunda analiza los mecanismos que producen disfunción orgánica.

**Palabras clave:** sepsis, choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, citoquinas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e527>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e527>

**Cómo citar:** Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e527-e535.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Sede Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Juan B. Dartiguelongue:  
jbdartiguelongue@hotmail.com

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2020

Aceptado: 23-7-2020

### GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ATP: trifosfato de adenosina.

DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma.

ICAM-1: *intercellular cell adhesion molecule-1*.

HSP: proteínas de choque térmico.

IL-1: interleuquina 1.

IL-2: interleuquina 2.

IL-4: interleuquina 4.

IL-6: interleuquina 6.

IL-7: interleuquina 7.

IL-8: interleuquina 8.

IL-10: interleuquina 10.

IL-12: interleuquina 12.

IL-15: interleuquina 15.

IL-18: interleuquina 18.

IFN- $\gamma$ : interferón  $\gamma$ .

LBP: proteína de enlace o ligando del lipopolisacárido.

MBL: lecitina de unión a manosa.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: proteína C reactiva.

PRR: receptores reconocedores de patrones.

SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*.

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ .

TLR: receptores tipo Toll.

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, la sepsis se define como una disfunción orgánica grave, potencialmente mortal, ocasionada por una respuesta inmune no regulada frente a un proceso infeccioso.<sup>1</sup> Continúa siendo una de las principales

causas de morbilidad, que depende de la edad del paciente, el ambiente que lo rodea (la comunidad, salas de internación, unidades de cuidados intensivos), la madurez inmunológica y el microorganismo en cuestión.<sup>2</sup> Es muy alta entre los neonatos, los niños críticamente enfermos y los pacientes inmunocomprometidos.<sup>3</sup>

La progresión hacia la sepsis implica una serie dinámica y compleja de eventos que inducen la activación endotelial y del sistema inmunológico. Esta respuesta inflamatoria, de carácter autosostenido y no regulado, resulta en una forma grave de inflamación sistémica.<sup>4</sup> Las consecuencias de este proceso, que involucra tanto factores del huésped como del germen, incluyen daño endotelial, disfunción microvascular, alteración de la oxigenación tisular y, finalmente, disfunción multiorgánica.<sup>5,6</sup>

**Objetivo:** Describir los mecanismos que generan inflamación sistémica y progresión hacia la sepsis, junto con sus principales marcadores biológicos.

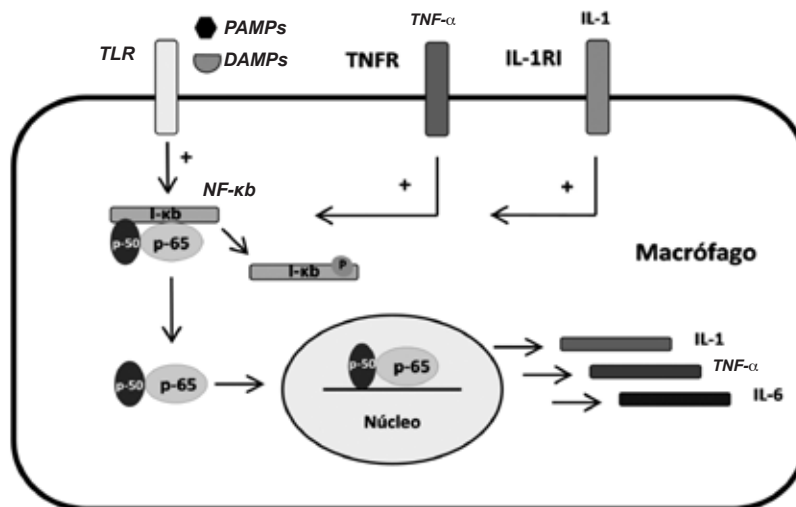
## INMUNIDAD INNATA E INFLAMACIÓN

### Activación celular y respuesta inflamatoria

La respuesta inmune innata, filogenéticamente muy antigua, pone en juego un conjunto de efectores celulares y humorales a fin de iniciar una respuesta inmune inmediata y, de ser necesario, dar comienzo a la participación de los efectores inmunes específicos (linfocitos T y B) para, así, todos en conjunto, erradicar o controlar, en el comienzo, el proceso infeccioso. Esta respuesta es iniciada por *receptores reconocedores de patrones* (*pattern recognition receptor*; *PRR*, por sus siglas en inglés), localizados en la membrana celular (así como en organelas intracelulares) de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Estos receptores reconocen estructuras moleculares específicas y propias de los microorganismos. Entre los *PRR* más difundidos se encuentran los receptores tipo Toll (*toll-like receptors*; *TLR*, por sus siglas en inglés), al igual que otros denominados *NOD* (por las siglas en inglés de dominio de oligomerización de nucleótidos) y *RIG-1* (por las siglas en inglés de gen inducible por ácido retinoico).<sup>7-9</sup>

Los patrones bacterianos reconocidos por estos receptores se conocen como *patrones moleculares*

FIGURA 1. Mecanismos de activación macrofágica



Representación de la activación macrofágica vía interacción *PAMP/DAMP* con el *TLR* y por acción del *TNF-α* y la *IL-1* sobre sus receptores (*TNFR* e *IL-1RI*, respectivamente). Cuando la célula se halla quiescente, el *NF-κB* se encuentra en el citoplasma y forma un heterodímero conformado por las subunidades *p-50* y *p-65*, unido a una proteína inhibitoria conocida como *I-κB*. La activación de los *TLR* y de los receptores para *TNF-α* e *IL-1*, entre otros, conduce a la activación del complejo *I-κB* quinasa, encargado de la fosforilación que lleva a la degradación proteolítica del *I-κB*. Esto permite la translocación al núcleo del heterodímero de *p-50* y *p-65*, donde se une a secuencias *κB* en regiones promotoras de genes específicos.

*TLR*: receptores tipo Toll; *NF-κB*: núcleo del factor de transcripción; *PAMP/DAMP*: patrones moleculares asociados a patógenos/patrones moleculares asociados a peligro o alarma; *TNF-α*: factor de necrosis tumoral α; *IL-1*: interleuquina 1; *IL-6*: interleuquina 6.  
Fuente: elaboración propia.

asociados a patógenos (*pathogen associated molecular patterns*; PAMP, por sus siglas en inglés), de los cuales los más difundidos son el lipopolisacárido de bacterias Gram-negativas y el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de bacterias Gram-positivas. Los PAMP, al ser reconocidos por los PRR, inician el proceso inflamatorio.<sup>10,11</sup> De manera específica, el lipopolisacárido y el peptidoglicano se unen a los TLR-4 y TLR-2, respectivamente. Dicha unión inicia una vía de señalización intracelular que implica la translocación al núcleo del factor de transcripción *NF- $\kappa$ b* (*nuclear transcription factor kappa b*) con la consecuente activación celular y expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria (Figura 1). Entre estos genes, se encuentran el de la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*; *TNF- $\alpha$* , por sus siglas en inglés), diversas quimioquinas (*intercellular cell adhesion molecule-1* -*ICAM-1*-, *vascular cell adhesion molecule-1* -*VCAM-1*-) y la enzima óxido nítrico sintasa, entre otros.

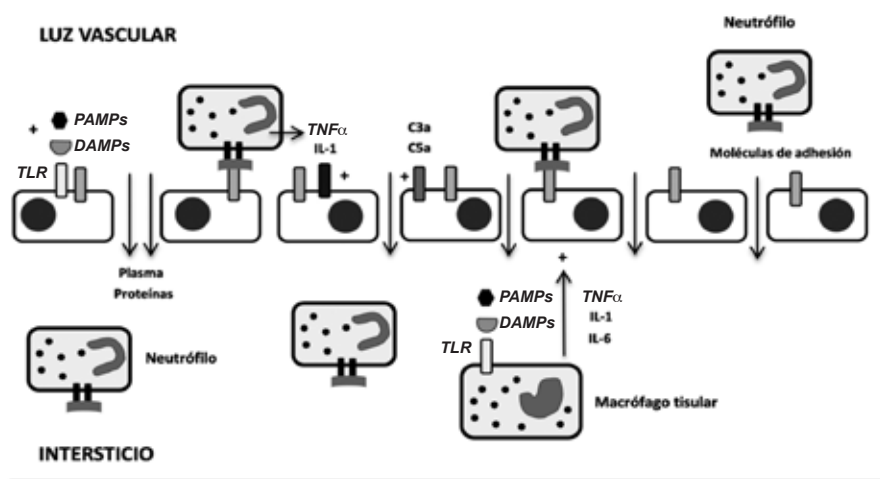
A su vez, los PRR reconocen y se activan por moléculas circulantes conocidas como *patrones moleculares asociados a peligro o alarma* (*damage-associated molecular patterns*; DAMP, por sus siglas en inglés), que son liberadas durante la agresión inflamatoria. Se trata de estructuras nucleares, citoplasmáticas y mitocondriales que adquieren nuevas propiedades al ser volcadas al medio

extracelular. Como ejemplos, pueden citarse el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*; *ATP*, por sus siglas en inglés), las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*; *hsp*, por sus siglas en inglés) y las proteínas de los grupos HMGB-1 (por *high-mobility group box 1 protein*) y S100 (por solubles 100 %).<sup>12</sup>

El endotelio vascular también posee TLR que reconocen el lipopolisacárido y otros productos microbianos. Asimismo, expresa receptores para *TNF- $\alpha$* , IL-1, numerosas citoquinas y productos de activación del complemento (C3a, C5a). Estas interacciones conducen a la activación endotelial, que, fisiológicamente, se traduce en vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión (selectinas, *ICAM-1*, *VCAM-1*, etc.) que regulan el tráfico leucocitario (Figura 2). La hiperemia resultante, junto con el cambio de la permeabilidad vascular y la invasión de polimorfonucleares activados, sustenta los signos cardinales de la inflamación.

El *TNF- $\alpha$*  producido por macrófagos y neutrófilos activados estimula su propia liberación (acción autocrina) como la liberación de otras citoquinas y mediadores inflamatorios (Figura 1), tanto por la propia célula como por macrófagos, neutrófilos y células endoteliales circundantes (acción paracrina). Entre estos

FIGURA 2. Mecanismos de activación endotelial



Representación de la activación endotelial mediada por los PAMP, DAMP, citoquinas y productos de activación del complemento. La acción concertada de estos mediadores produce vasodilatación, hiperemia, aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión que regulan el tráfico leucocitario.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma;

*TNF- $\alpha$* : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; IL-1: interleuquina 1; IL-6: interleuquina 6.

Fuente: elaboración propia.

mediadores, se encuentran la IL-1, interleuquina 2 (IL-2), IL-6, interleuquina 8 (IL-8) e interleuquina 10 (IL-10), el factor activador plaquetario, interferones y eicosanoides.<sup>7,8</sup> La activación de los polimorfonucleares implica, a su vez, la expresión de moléculas de adhesión al endotelio activado (reclutamiento), la generación de intermediarios reactivos de oxígeno, el aumento de la capacidad fagocítica, la liberación de enzimas lisosomales y el incremento de la expresión y actividad de moléculas HLA (por las siglas en inglés de antígenos leucocitarios humanos) de clase I y II.

Todos los mecanismos puestos en marcha durante este proceso tienen la finalidad de resolver la infección y reparar los tejidos. Son regulados, principalmente, sobre la base de la generación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.<sup>10</sup> Este equilibrio modula la activación leucocitaria y endotelial, lo que limita el proceso inflamatorio al sitio de la lesión.

### Citoquinas

La activación de macrófagos y neutrófilos a través de los *TLR* inicia un proceso de transcripción génica que involucra los genes de varias citoquinas. Algunas de ellas inducen una respuesta inflamatoria local y sistémica (*TNF- $\alpha$* , IL-1, IL-6); otras orientan el curso futuro de la respuesta inmune adaptativa (interleuquina 12 -IL-12-, interleuquina 18 -IL-18-); median el reclutamiento de leucocitos en el tejido inflamado (IL-8 y diversas quimioquinas) e inducen la proliferación y/o diferenciación de precursores leucocitarios al actuar a nivel de la médula ósea (interleuquina 7 -IL-7-, interleuquina 15 -IL-15-).<sup>12,13</sup>

Tanto el *TNF- $\alpha$*  como la IL-1 y la IL-6 tienen un rol fundamental en las etapas iniciales del

proceso inflamatorio, pues median un conjunto de actividades tendientes al desarrollo de un cuadro inflamatorio sistémico.<sup>12-16</sup> Las acciones comunes de varias citoquinas se detallan en la *Tabla 1*.

Algunas citoquinas, conocidas como citoquinas antiinflamatorias, inhiben la producción de *TNF- $\alpha$*  e IL-1. Sin embargo, sus efectos no son universalmente antiinflamatorios.<sup>17</sup> Ejemplo de esto son algunas de las acciones de la IL-6, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (*transforming growth factor-beta*; *TGF- $\beta$* , por sus siglas en inglés) y la IL-10. Mientras que estimulan el sistema inmune y mejoran la funcionalidad de las células B (proliferación y secreción de inmunoglobulinas) y fomentan el desarrollo de células T citotóxicas, inhiben la producción de otras citoquinas por las células del sistema mononuclear y por las células *T-helper* dependientes de monocitos.

### Sistema complemento

Representa uno de los mecanismos humorales propios de la inmunidad innata. Funciona como una cascada proteolítica de activación sucesiva, que pasa del estado inactivo al estado activo por proteólisis de sus componentes.<sup>18,19</sup> Entre sus funciones biológicas, se encuentran generación de la respuesta inflamatoria (C3a, C5a), opsonización de gérmenes (C3b), lisis bacteriana directa (C5-C9) y potenciación de la respuesta B (productos de degradación de C3b).<sup>18</sup>

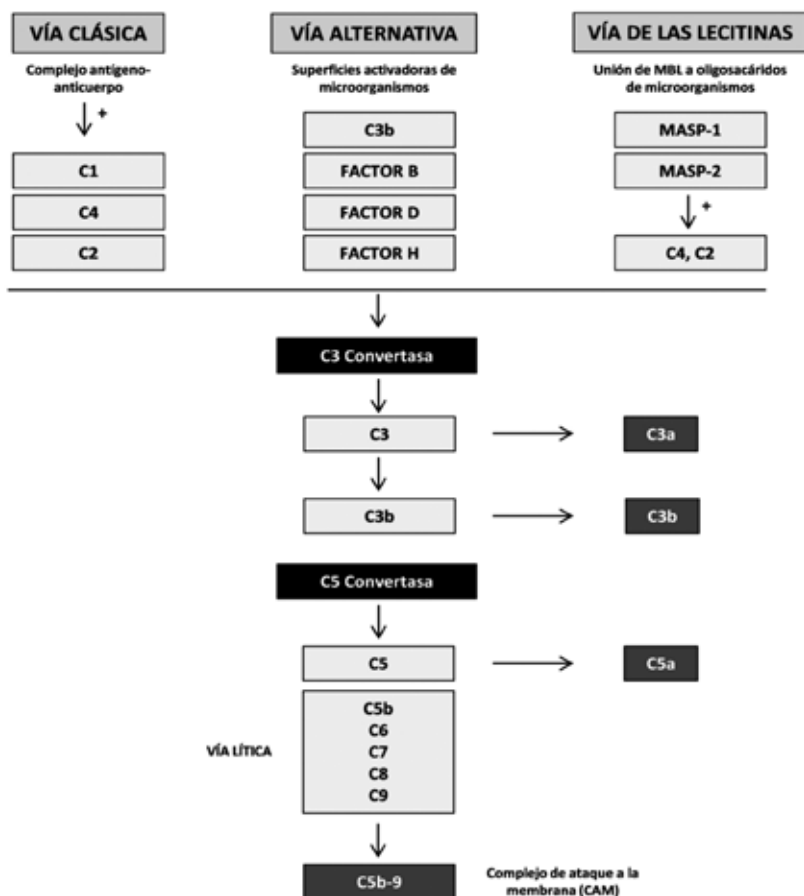
La activación de este sistema (*Figura 3*) es iniciada por estructuras presentes en la superficie de los microorganismos (vía alternativa), por complejos inmunes (vía clásica) o por la lecitina de unión a manosa (*mannose-binding lectin*; *MBL*, por sus siglas en inglés), en la llamada vía de las lecitinas.

TABLA 1. Acciones comunes de diversas citoquinas

- Aumento de la temperatura corporal por modificación directa del <i>set-point</i> hipotalámico.
- Hipotensión por efecto vascular (vasodilatación) y cardiopresor directo.
- Aumento de las proteínas de fase aguda (PCR, MBL, $\alpha$ -2 macroglobulina, etc.), mediado por acción directa sobre el hepatocito.
- Activación de la coagulación; leucocitosis con neutrofilia.
- Inducción de un estado inflamógeno del endotelio vascular, por aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares e incremento en la expresión de moléculas de adhesión.
- Incremento de la capacidad microbicida de granulocitos neutrófilos y macrófagos.
- Inducción de la activación del propio macrófago y/o potenciación de la activación inducida por los PAMP y los DAMP.
- Incremento en la expresión de moléculas HLA de clase I y aumento en la actividad citotóxica de células T CD8+.
- Incremento en la secreción de hormonas vinculadas al estrés. Estimulación directa de la lipólisis y la gluconeogénesis.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma; PCR: proteína C reactiva; MBL: lecitina de unión a manosa. HLA: human leukocyte antigen.

FIGURA 3. Esquema simplificado de las vías de activación del complemento



MBL: lecitina de unión a manosa.

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Valores de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento leucocitario para la definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pediatría

Edad	FC	FR	Recuento leucocitario
0-7 días	> 180 o < 100	> 50	> 34 000
7 días-1 mes	> 180 o < 100	> 40	> 19 500 o < 5000
1 mes-1 año	> 180 o < 90	> 34	> 17 500 o < 5000
> 1 año-5 años	> 140	> 22	> 15 500 o < 6000
> 5 años-12 años	> 130	> 18	> 13 500 o < 4500
> 12 años-18 años	> 110	> 14	> 11 000 o < 4500

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se define con 2 o más de los siguientes criterios, de los cuales, al menos, uno debe ser la temperatura corporal o el recuento leucocitario:

- Temperatura central > 38,5 °C o < 36 °C.
- FC > 2 DE para cada edad o < 2 DE en menores de 1 año.
- FR > 2 DE para cada edad o necesidad de asistencia respiratoria mecánica.
- Recuento leucocitario aumentado o disminuido según la edad o > 10 % de formas inmaduras.

Fuente: modificado de Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2.



La actividad inflamógena es mediada por los componentes C3a y C5a. Ambos inducen quimiotaxis, reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos. A su vez, tienen una marcada actividad anafiláctica que lleva a la degranulación de mastocitos,<sup>18-21</sup> con liberación subsecuente de aminas vasoactivas (histamina y serotonina), leucotrienos, quimioquinas y citoquinas (*TNF- $\alpha$* , interleuquina 4 -IL-4-). Esto favorece el flujo sanguíneo local y la permeabilidad vascular. Además, C3a y C5a activan en forma directa el endotelio, lo que media un incremento de su permeabilidad y expresión de moléculas de adhesión. A su vez, estimulan la activación plaquetaria.<sup>20,21</sup>

### Amplificación inflamatoria

En algunas ocasiones, la liberación de los mediadores inflamatorios excede los límites del sitio de infección. Esto conduce a una respuesta inflamatoria amplificada, no regulada y de carácter sistémico, que afecta otros tejidos por lo demás sanos. Si se asocia con disfunción orgánica, es referida como sepsis y se caracteriza por su elevada mortalidad.<sup>1</sup>

El proceso conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome; SIRS*, por las siglas en inglés) (Tabla 2) no implica *per se* falta de regulación ni disfunción orgánica.<sup>1,22</sup> Asimismo, puede estar presente en situaciones clínicas no relacionadas con un proceso infeccioso (pancreatitis, grandes quemados, politraumatismo, etc.).

### PROGRESIÓN HACIA LA SEPSIS

Este proceso depende de una miríada de eventos; muchos de ellos, no del todo dilucidados, vinculados tanto al organismo del huésped como al patógeno en cuestión. Es consecuencia de un desequilibrio a favor de los fenómenos proinflamatorios, en los que la respuesta inflamatoria traspasa los linderos de la infección local y escapa a su regulación homeostática habitual, en particular, en individuos genéticamente predispuestos.<sup>22</sup>

### Factores del huésped

La edad, el ambiente y el estado inmunológico son factores perentorios en la progresión hacia la sepsis.<sup>2,3</sup> La producción de niveles elevados de citoquinas, tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, se relaciona con el desarrollo de sepsis.<sup>15,16</sup> El análisis cinético muestra que los

niveles plasmáticos de *TNF- $\alpha$* , IL-10 e IL-6 tienen un pico en las etapas iniciales del proceso, mientras que descienden a valores casi indetectables hacia el final<sup>23</sup> (Figura 4. A). Estas citoquinas producen efectos característicos de la sepsis, como fiebre, hipotensión, activación endotelial, secreción de otras citoquinas proinflamatorias y activación de la coagulación. La infusión de *TNF- $\alpha$*  en animales produce síntomas similares a los observados durante el *shock séptico*,<sup>14</sup> y la infusión experimental de anticuerpos *anti-TNF- $\alpha$*  demostró disminuir la mortalidad en animales desafiados con lipopolisacárido.<sup>16,17</sup> Las citoquinas proinflamatorias también inhiben la apoptosis de macrófagos y neutrófilos activados, lo que prolonga su supervivencia y aumenta la respuesta inflamatoria. Asimismo, inducen la apoptosis de linfocitos, células dendríticas y endoteliales.<sup>24</sup>

El complemento también juega un rol importante. La inhibición de varios de sus componentes activados es capaz de disminuir la mortalidad y frenar la inflamación en modelos experimentales de sepsis.<sup>21,25-28</sup> Existe, a su vez, cierta susceptibilidad genética para la sepsis. La forma más común de variabilidad genética, el polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism; SNP*, por sus siglas en inglés), fue estudiada como factor predictivo de progresión hacia la sepsis.<sup>29</sup> Los *SNP* son sustituciones estables de una sola base, esparcidas a lo largo de todo el genoma, que incluye promotores y regiones entre genes. Muchos *SNP* se relacionan con mayor susceptibilidad a infecciones y peores resultados en el curso de una infección aguda.<sup>29</sup> Estos *SNP* incluyen genes que codifican estructuras relacionadas con la respuesta inflamatoria: citoquinas (*TNF- $\alpha$* , IL-1, IL-6, linfotoxina- $\alpha$ , IL-10, IL-18, etc.), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), receptores de superficie celular (*TLR-2*, *TLR-4* y receptores Fc- $\gamma$  II y III), el ligando del lipopolisacárido, la *MBL*, la *hsp-70*, la enzima convertidora de angiotensina 1 y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1.

### Factores de los microorganismos

Los microorganismos cumplen un papel relevante en la progresión hacia la sepsis. El lipopolisacárido es el responsable de iniciar la cascada inflamatoria en las infecciones por bacterias *Gram-negativas*, mientras que el peptidoglicano, el muramil-dipéptido y el ácido lipoteicoico hacen lo propio en infecciones por bacterias *Gram-positivas*.

La actividad biológica del lipopolisacárido

es mediada por una glucoproteína de fase aguda denominada proteína de enlace o ligando del lipopolisacárido (*lipopolysaccharide binding protein; LBP*, por sus siglas en inglés). La *LBP* forma un complejo con el lipopolisacárido que facilita su interacción con el *TLR-4* de las células inflamatorias y el endotelio vascular. La importancia de esta interacción queda de manifiesto en la menor sensibilidad a los efectos del lipopolisacárido en animales carentes del gen de la *LBP*.<sup>30</sup>

El lipopolisacárido, al ser infundido en humanos, es capaz de reproducir muchas de las características clínicas de la sepsis. Además de activar la secuencia de eventos que conducen a la inflamación sistémica, es un potente activador de la coagulación a través de la vía extrínseca (expresión del factor tisular) e intrínseca (activa las proteínas de fase de contacto). Junto con la activación del complemento y el desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, conduce al desarrollo de trombosis microvascular.<sup>31,32</sup> Niveles circulantes elevados de lipopolisacárido se asocian con mayor riesgo de progresión al *shock* séptico y a la disfunción multiorgánica.<sup>33</sup>

Otros productos bacterianos (enterotoxina B estafilocócica, toxina-1 del síndrome de *shock* tóxico, exotoxina A de *pseudomonas*, proteína M del estreptococo beta hemolítico del grupo A), así como cambios en la estructura de los microorganismos (pasaje a la forma L de la membrana, mayor síntesis de polisacáridos capsulares, formación de *biofilms*, etc.) también favorecen el desarrollo de sepsis.<sup>34,35</sup>

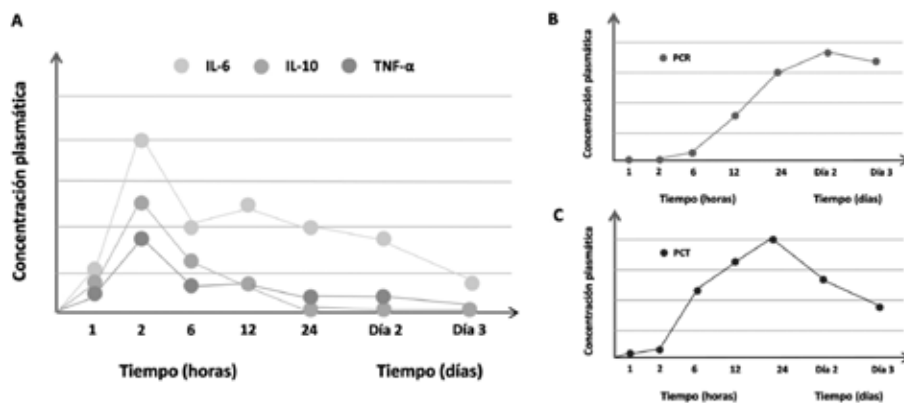
## MARCADORES BIOLÓGICOS DE SEPSIS

La sepsis puede confundirse clínicamente con otras entidades que producen disfunción orgánica. Al momento actual, fueron estudiados más de 170 marcadores biológicos, ninguno de ellos lo suficientemente sensible y específico para confirmar el diagnóstico de sepsis.<sup>36</sup> El recuento de glóbulos blancos y algunas proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), suelen utilizarse a pesar de sus limitaciones.<sup>37</sup> La procalcitonina tiene un rendimiento diagnóstico superior al resto de los marcadores biológicos de sepsis.<sup>37,38</sup> La medición de citoquinas proinflamatorias (*Figura 4. A*) no suele ser un recurso disponible. Además, pueden aumentar con una cinética similar en infecciones virales y en procesos autoinflamatorios.<sup>39,40</sup>

### Proteínas de fase aguda

La PCR, la *MBL* y otras proteínas de fase aguda (*Tabla 3*) son sintetizadas por el hepatocito en respuesta a las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, *TNF- $\alpha$* ), mientras que la albúmina deja de ser sintetizada. La PCR es capaz de reconocer grupos fosforilcolina expuestos en la superficie de los microorganismos. Esta unión permite a su dominio tipo colágeno unir y activar a C1q, lo que conduce a la activación de la vía clásica del complemento (*Figura 3*). A su vez, es capaz de opsonizar diversos microorganismos.<sup>41,42</sup> La *MBL*, por su parte, se une a residuos de manosa expuestos en la superficie de numerosos

FIGURA 4. Cinética de varios mediadores de la respuesta inflamatoria después del desafío con lipopolisacárido en voluntarios humanos



IL-6: interleuquina 6; IL-10: interleuquina 10; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina. Fuente: modificado de Brunckhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Aug;24(8):888-9.

TABLA 3. Principales proteínas de fase aguda y su función biológica

Proteínas de fase aguda	Función biológica
PCR	Activación del complemento. Oponización de patógenos.
MBL	Activación del complemento. Oponización de patógenos.
$\alpha$ 2-macroglobulina	Modulación de la hemostasia.
Ferritina	Almacenamiento de hierro. Disminución de su biodisponibilidad.
Hepcidina	Internalización de la ferroportina 1. Disminución de la biodisponibilidad de hierro.
Ceruloplasmina	Oxidación del hierro. Fijación del hierro en la molécula de ferritina.
Haptoglobina	Transporte de hemoglobina. Fijación del hierro dentro del grupo hemo.
Fibrinógeno, protrombina, factor VIII, factor de Von Willebrand	Hemostasia y reparación tisular. Quimiotaxis de células inflamatorias.
Plasminógeno	Disolución del coágulo de fibrina y reparación tisular.

PCR: proteína C reactiva; MBL: lecitina de unión a manosa.

patógenos y media dos acciones biológicas: activa los componentes C4 y C2 del complemento que inician la vía de las lecitinas (Figura 3) y oponiza microorganismos patógenos.<sup>43</sup>

Por lo general, la PCR circulante aumenta a las 6 horas de la agresión infecciosa y alcanza un pico entre las 24 y las 48 horas siguientes (Figura 4. B). Este fenómeno sucede también en infecciones virales (con un pico más bajo) y en enfermedades autoinflamatorias.<sup>44</sup> La vida media de la PCR es constante (entre 4 y 9 horas), de modo tal que sus niveles circulantes se relacionan directamente con su tasa de producción (actividad inflamatoria).<sup>42</sup> La eritrosedimentación aumenta más lentamente que la PCR (al igual que su regreso a la normalidad), pues se encuentra relacionada, principalmente, con la producción de fibrinógeno y su vida media circulante<sup>45</sup> (más de 100 horas).

### Procalcitonina

Es una molécula de 114 aminoácidos que carece de actividad hormonal. Hasta el momento, se conoce que interviene en la modulación de la respuesta inflamatoria e induce la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular. En los individuos sanos, es indetectable en la circulación, pues no se secreta en ausencia de inflamación sistémica.<sup>38</sup> En la sepsis bacteriana, la síntesis de procalcitonina se activa en casi todos los tejidos del organismo, inducida por acción directa del lipopolisacárido y por efecto de diversas citoquinas (*TNF- $\alpha$* , *IL-1*, *IL-6*). Su producción es atenuada por el *IFN- $\gamma$* , una citoquina liberada en respuesta a infecciones de origen viral, motivo por el cual la procalcitonina es específica para infecciones bacterianas.<sup>46</sup> La procalcitonina

comienza a aumentar a las 4-6 horas del estímulo infeccioso y alcanza un pico entre las 12 y las 36 horas siguientes (Figura 4. C). Posee valor diagnóstico, pues los valores elevados son muy sugestivos de sepsis ( $\geq 2$  ng/ml),<sup>38</sup> y valor pronóstico, dado que el descenso de sus niveles circulantes se correlaciona muy bien con la respuesta al tratamiento antibiótico.<sup>37,47</sup>

### CONCLUSIÓN

Los complejos mecanismos vinculados con la inflamación sistémica y la sepsis se conocen cada vez con más exactitud. Su utilidad clínica radica en la búsqueda de marcadores biológicos que acompañen el diagnóstico precoz y permitan distinguirla de entidades clínicas que la simulan (linfocitosis hemofagocítica, insuficiencia suprarrenal, anafilaxia, etc.). Asimismo, posibilita la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, capaces de disminuir la morbimortalidad. ■

### REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
2. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwible WT, Clermont G, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
3. De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019; 8(1):3-10.
4. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):291-304.
5. Bateman S, Seed P. Proseption to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
6. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996; 125(8):680-7.
7. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol*. 2006; 30(2):69-72.



8. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(10):776-87.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
10. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(3):379-414.
11. Dixon DR, Darveau RP. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host response to bacterial modifications of lipid structure. *J Dent Res.* 2005; 84(7):584-95.
12. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(12):826-37.
13. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood.* 2007; 109(4):1574-83.
14. Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock.* 1995; 3(1):1-12.
15. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993; 103(2):565-75.
16. Pruitt JH, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock.* 1995; 3(4):235-51.
17. Fresno M, Kopf M, Rivas L. Cytoquines and infectious diseases. *Immunol Today.* 1997; 18(2):56-8.
18. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(14):1058-66.
19. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(15):1140-4.
20. Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *Br J Pharmacol.* 2007; 152(4):429-48.
21. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest.* 2002; 110(1):101-8.
22. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care.* 2017; 5:47.
23. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycky ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24(8):888-9.
24. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999; 27(7):1230-51.
25. Furebring M, Hakansson LD, Venge P, Nilsson B, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2002; 6(4):363-70.
26. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol.* 2002; 169(6):3223-31.
27. Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, et al. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol.* 2007; 179(6):3966-72.
28. Liu D, Cai S, Gu X, Scafidi J, et al. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2003; 171(5):2594-601.
29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Opal SM. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Ann Transl Med.* 2016; 4(17):328.
30. Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfiel D, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998; 101(10):2065-71.
31. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989; 321(5):280-7.
32. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96(7):2329-37.
33. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook D, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004; 190(3):527-34.
34. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019; 27(1):19.
35. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care.* 2017; 40:229-42.
36. Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med.* 2016; 13(5):e1002022.
37. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017; 15(1):15.
38. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020; 12(Suppl 1):S5-15.
39. Beltra JC, Decaluwe H. Cytokines and persistent viral infections. *Cytokine.* 2016; 82:4-15.
40. Degré M. Interferons and other cytokines in bacterial infections. *J Interferon Cytokine Res.* 1996; 16(6):417-26.
41. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004; 279(47):48487-90.
42. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005; 117(2):104-11.
43. Alagarasu K, Selvaraj P, Swaminathan S, Raghavan S, et al. Mannose binding lectin gene variants and susceptibility to tuberculosis in HIV-1 infected patients of South India. *Tuberculosis (Edinb).* 2007; 87(6):535-43.
44. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):426-35.
45. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100(1):30-6.
46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011; 9:107.
47. Wirz Y, Meier M, Bouadma L, Luyt C, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized Trials. *Crit Care.* 2018; 22(1):191.