

Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta

*Systemic inflammation and sepsis. Part II: Functional
consequences of the storm*

Dr. Juan B. Dartiguelongue^{a,b,c}

RESUMEN

Ningún órgano se encuentra exento de la disfunción ocasionada por la sepsis. La actividad inflamatoria sostenida y no controlada pone en marcha una secuencia de mecanismos sistémicos tendientes a alterar la homeostasis vascular y tisular. Esto es potenciado por el efecto propio de los microorganismos, lo que genera graves consecuencias funcionales para el paciente.

El organismo del niño es particularmente sensible a los efectos de la sepsis, en parte, debido a la inmadurez de numerosas variables fisiológicas. En consecuencia, el impacto clínico suele ser precoz y se asocia con mayor gravedad.

Si bien los mecanismos que generan disfunción orgánica son múltiples, complejos y muchos de ellos no completamente dilucidados, su conocimiento facilita la comprensión del escenario clínico y permite decidir la estrategia terapéutica apropiada para cada caso en particular.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e1>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e1>

- 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.

Cómo citar: Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e1-e10.

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ATP: trifosfato de adenosina.

AVP: arginina-vasopresina.

BNP: péptido natriurético cerebral.

CID: coagulación intravascular diseminada.

DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma.

HHA: hipotálamo-hipofisoadrenal.

ICAM-1: moléculas de adhesión leucocitaria 1.

IL-1: interleuquina 1.

IL-6: interleuquina 6.

IL-18: interleuquina 18.

MAP: *mitogen-activated protein*.

NF- κ b: *nuclear transcription factor kappa b*.

NO: óxido nítrico.

O₂: oxígeno.

PAI-1: activador tisular del plasminógeno-1.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: proteína C reactiva.

pSOFA: *pediatric SOFA*.

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.

TLR: receptores tipo Toll.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

INTRODUCCIÓN

La disfunción orgánica es la forma de presentación clínica de la sepsis, que puede pasar desapercibida en las etapas iniciales del proceso.¹ Es consecuencia de la agresión tisular mediada por la tormenta inflamatoria y el microorganismo que la originó. El daño endotelial, la disfunción microvascular y la alteración del metabolismo celular son el resultado

Correspondencia:

Dr. Juan B.

Dartiguelongue:

jbdartiguelongue@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2020

Aceptado: 23-7-2020

de este proceso, cuya vía final común es la progresión hacia la falla multiorgánica.²⁻⁴ Esto implica afectación cardiovascular, respiratoria, renal, digestiva, neuronal y metabólica, con graves consecuencias funcionales para el paciente.⁵⁻⁷

El fenotipo clínico y biológico de la sepsis puede variar de acuerdo con la edad, el ambiente, la presencia de una enfermedad de base, el uso crónico de medicación, intervenciones quirúrgicas recientes y características propias del microorganismo patógeno. Esto determina que el diagnóstico clínico de disfunción orgánica y sepsis resulte, a menudo, dificultoso.¹

Si bien los sistemas de puntuación clínica no demostraron ser lo suficientemente sensibles y específicos para confirmar el diagnóstico de disfunción orgánica en la sepsis, la utilización del *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, que considera variables clínicas, hematológicas, gasométricas y bioquímicas, posee elevado valor para predecir la mortalidad en los pacientes internados con disfunción orgánica producida por sepsis.^{1,8} Como este sistema de puntuación originalmente fue desarrollado para adultos,^{9,10} en los últimos años, fue propuesta una adaptación pediátrica, denominada *pediatric SOFA*¹¹ (*pSOFA*) (Tabla 1). La sepsis, en este marco, se define como un aumento agudo ≥ 2 puntos del *pSOFA* (disfunción orgánica) en los pacientes que padecen una infección confirmada o sospechada.¹¹ La mortalidad global en este escenario es cercana al 12 %.¹¹

En pediatría, el *pSOFA* no debe ser la única herramienta para definir clínicamente la sepsis. Su utilización, más difundida en las unidades de cuidados intensivos, es complementaria; debe ser considerada junto con otros sistemas de puntuación clínica y no reemplaza el criterio clínico ni la experiencia individual e institucional.^{1,11,12}

Objetivo: Describir los mecanismos que producen disfunción orgánica en la sepsis.

LESIÓN CELULAR

Este fenómeno precede a la disfunción orgánica. Es producido por la convergencia de tres mecanismos principales: isquemia, lesión citopática y muerte celular programada. La isquemia resulta de la combinación entre lesión endotelial, pérdida de la autorregulación metabólica (desequilibrio entre la oferta y el consumo de oxígeno [O_2]) y alteración de la microcirculación, por fenómenos trombóticos

y obstructivos que disminuyen el área de intercambio de O_2 .¹³

La lesión citopática se produce por incapacidad para utilizar el O_2 en la generación de energía.¹⁴ El factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α* ; *TNF- α* , por sus siglas en inglés), el óxido nítrico (NO) y el lipopolisacárido generan disfunción mitocondrial por alteración directa de la cadena de transporte de electrones, degeneración de la ultraestructura mitocondrial (disrupción y disfunción de las proteínas que conforman las membranas externa e interna), inhibición de las enzimas respiratorias, estrés oxidativo y rotura del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial.^{15,16}

La muerte celular programada se produce por varios mecanismos. Las citoquinas proinflamatorias, el lipopolisacárido y los radicales libres de O_2 generan expresión de proteínas vinculadas con la apoptosis (Bad, Bax) y destrucción mitocondrial. Ambos fenómenos inducen la salida al citoplasma del citocromo c, con la consecuente activación de las caspasas intracelulares.^{17,18} La necroptosis y la piroptosis son formas proinflamatorias de muerte celular. La primera comparte características con la necrosis y la apoptosis, y ocurre por efecto del *TNF- α* sobre la activación de las caspasas intracelulares.¹⁹ La piroptosis, por su parte, es generada por activación de la caspasa-1 intracelular en respuesta a la infección por microorganismos intracelulares (salmonela, etc.). Se caracteriza por la liberación de citoquinas al medio extracelular (amplificación inflamatoria), tras lo cual se consuma la fragmentación del ADN y la lisis celular.²⁰

SANGRE, ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN

La disfunción endotelial implica una alteración grave de la homeostasis vascular. Los radicales libres de O_2 , las enzimas líticas y otras sustancias liberadas por los polimorfonucleares adheridos dañan la pared vascular y alteran su función. Esto es potenciado por el efecto directo del lipopolisacárido y las citoquinas proinflamatorias (*TNF- α* , interleuquina 1 -IL-1-, interleuquina 6 -IL-6-). En consecuencia, las propiedades anticoagulantes y antiadhesivas del endotelio sano se pierden, lo que conduce a un desequilibrio a favor del desarrollo de trombosis microvascular, pérdida de la función de barrera, destrucción celular, edema intersticial y alteración de la microcirculación.¹³

Hemostasia

Los mecanismos vinculados con la activación y el control de la hemostasia pierden su regulación habitual durante la sepsis. En el endotelio vascular, el lipopolisacárido, el *TNF- α* y la IL-1 inducen la expresión del factor tisular, que inicia la vía extrínseca de la coagulación. Asimismo, disminuyen la expresión de trombomodulina (anticoagulante endotelial), de heparán sulfato (activador fisiológico de la antitrombina III), del activador tisular del plasminógeno (iniciador de la trombolisis) y del inhibidor de la vía del factor

tisular (*tissue factor pathway inhibitor*; TFPI, por sus siglas en inglés), mientras que aumentan la expresión del inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*; PAI-1, por sus siglas en inglés).^{21,22} Esto se traduce en un fenotipo endotelial procoagulante y antifibrinolítico.

El reclutamiento plaquetario se produce por unión a la matriz extracelular subendotelial expuesta (en forma directa y vía puentes con el factor de Von Willebrand) y por aumento de la adhesividad endotelial, a través del complejo

TABLA 1: Sistema de puntuación para definir disfunción orgánica y sepsis en pediatría

Variable	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiratoria					
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	≥ 400	300-399	200-299	100-199*	< 100*
o SO ₂ /FiO ₂ ^b	≥ 292	264-291	221-264	148-220*	< 148*
Coagulación					
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	> 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Hepática					
Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascular					
PAM (mmHg)					
o inotrópicos					
(μ g/kg/min) ^c					
< 1 mes	≥ 46	< 46	Dopamina ≤ 5	Dopamina > 5	Dopamina > 15
1-11 meses	≥ 55	< 55	o	o	o
12-23 meses	≥ 60	< 60	dobutamina	adrenalina ≤ 0,1	adrenalina > 0,1
24-59 meses	≥ 62	< 62		o	o
60-143 meses	≥ 65	< 65		noradrenalina ≤ 0,1	noradrenalina > 0,1
144-216 meses	≥ 67	< 67			
> 216 meses ^d	≥ 70	< 70			
Neurológica					
Glasgow pediátrico	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dl)					
< 1 mes	< 0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥ 1,6
1-11 meses	< 0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥ 1,2
12-23 meses	< 0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥ 1,5
24-59 meses	< 0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥ 2,3
60-143 meses	< 0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥ 2,6
144-216 meses	< 1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥ 4,2
> 216 meses ^d	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5,0

pSOFA: *pediatric Sequential Organ Failure Assessment*; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SO₂: saturación periférica de oxígeno; PAM: presión arterial media.

* Con asistencia respiratoria mecánica.

^a PaO₂ medida en mmHg.

^b Solo fueron utilizadas SO₂ del 97 % o menores.

^c La PAM (mmHg) fue utilizada para las puntuaciones 0 y 1. El uso de inotrópicos (μ g/kg/min), en las puntuaciones 2-4.

^d El punto de corte para pacientes mayores de 18 años (216 meses) fue el mismo que el utilizado en el SOFA original.

Fuente: modificado de Matics TJ, Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352.

glicoproteico GPIIb/IIIa.²³ La activación y consecuente agregación plaquetaria favorece el desarrollo del estado protrombótico, que avanza hacia la disfunción microvascular.

La trombocitopenia es un marcador hematológico de sepsis (*Tabla 1*). Cuando es marcada ($< 50\,000/\text{mm}^3$), se asocia con peor pronóstico.^{24,25} Es precedida por la disminución de la fibrinólisis²⁶ y se produce por activación y consumo plaquetario en el marco del estado protrombótico de la sepsis. La activación plaquetaria sostenida, junto con la liberación de micropartículas (vesículas plaquetarias con citoquinas y factores de la coagulación en su interior) y de los gránulos α y δ , amplifica la respuesta inflamatoria y favorece el desarrollo de disfunción endotelial y falla multiorgánica.²⁷⁻³¹

La coagulación intravascular diseminada (CID) es consecuencia de la activación no controlada de la cascada de la coagulación, que conduce al consumo de factores y al desarrollo de trombosis microvascular.³² Los neonatos y lactantes menores de 6 meses poseen mayor riesgo de sangrados durante la CID³² por presentar menores niveles circulantes de factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X). A su vez, tienen menor capacidad para generar trombina y presentan niveles disminuidos de los inhibidores naturales de la coagulación. Estas diferencias justifican la mayor mortalidad de la CID en este grupo etario, en comparación con los niños mayores y los adultos.^{33,34}

Hemorreología

Tanto por sus propiedades mecánicas como por su abundancia, los glóbulos rojos son los determinantes principales del comportamiento reológico de la sangre. Cuando el flujo sanguíneo se enlentece en la microcirculación, la formación de agregados eritrocitarios produce un incremento de la resistencia al flujo por aumento de la viscosidad (tixotropía).³⁵ Normalmente, la agregación de los eritrocitos se produce cuando las macromoléculas plasmáticas, principalmente, el fibrinógeno, forman puentes de atracción electrostática entre estas células. Asimismo, depende de las propiedades de rigidez y deformabilidad del glóbulo rojo, pasibles de ser modificadas de acuerdo con su geometría (relación superficie/volumen), viscosidad interna (función de la hemoglobina) y las propiedades elásticas de la membrana (trifosfato de adenosina –adenosine triphosphate; ATP, por sus siglas en inglés–, composición lipídica y proteica).^{36,37}

En la sepsis, se producen cambios en la microcirculación que implican pérdida de la densidad capilar funcional, mala distribución y heterogeneidad del flujo, alteraciones de la reactividad microvascular, degradación del glicocálix y adherencia de las células al endotelio.³⁸ Junto con el aumento del fibrinógeno circulante y la producción de radicales libres de O_2 (que aumentan la rigidez eritrocitaria por alteración de la relación superficie/volumen), promueven la formación de agregados patológicos entre eritrocitos, resistentes a las fuerzas de cizalla intravascular. Esto conduce a una mayor obstrucción capilar, que vigoriza la disfunción microvascular.³⁹

MIOCARDIO

El extenso compromiso vascular periférico pone de relieve la función miocárdica durante la sepsis, a fin de sostener la entrega de O_2 a los tejidos (*Figura 1*). Sin embargo, la disfunción miocárdica es muy común⁴⁰ y compromete tanto la función sistólica como la diastólica.⁴¹ Sucede por inflamación intramiocárdica, producida por varios mecanismos. Los cardiomiocitos expresan en sus membranas diversos receptores tipo Toll (*toll-like receptors*; TLR, por sus siglas en inglés) que reconocen y se activan por los patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen associated molecular patterns*; PAMP, por sus siglas en inglés) y los patrones moleculares asociados a peligro o alarma (*damage-associated molecular patterns*; DAMP, por sus siglas en inglés). Esta interacción, vía activación intermedia del *nuclear transcription factor kappa b* (NF- κ b) y quinasas intracelulares (*mitogen-activated protein* –MAP– quinasas), deprime la contractilidad miocárdica.⁴² Específicamente, sucede por activación de la calpaína, una proteasa intracelular que media la destrucción de proteínas contráctiles y estructurales.⁴³

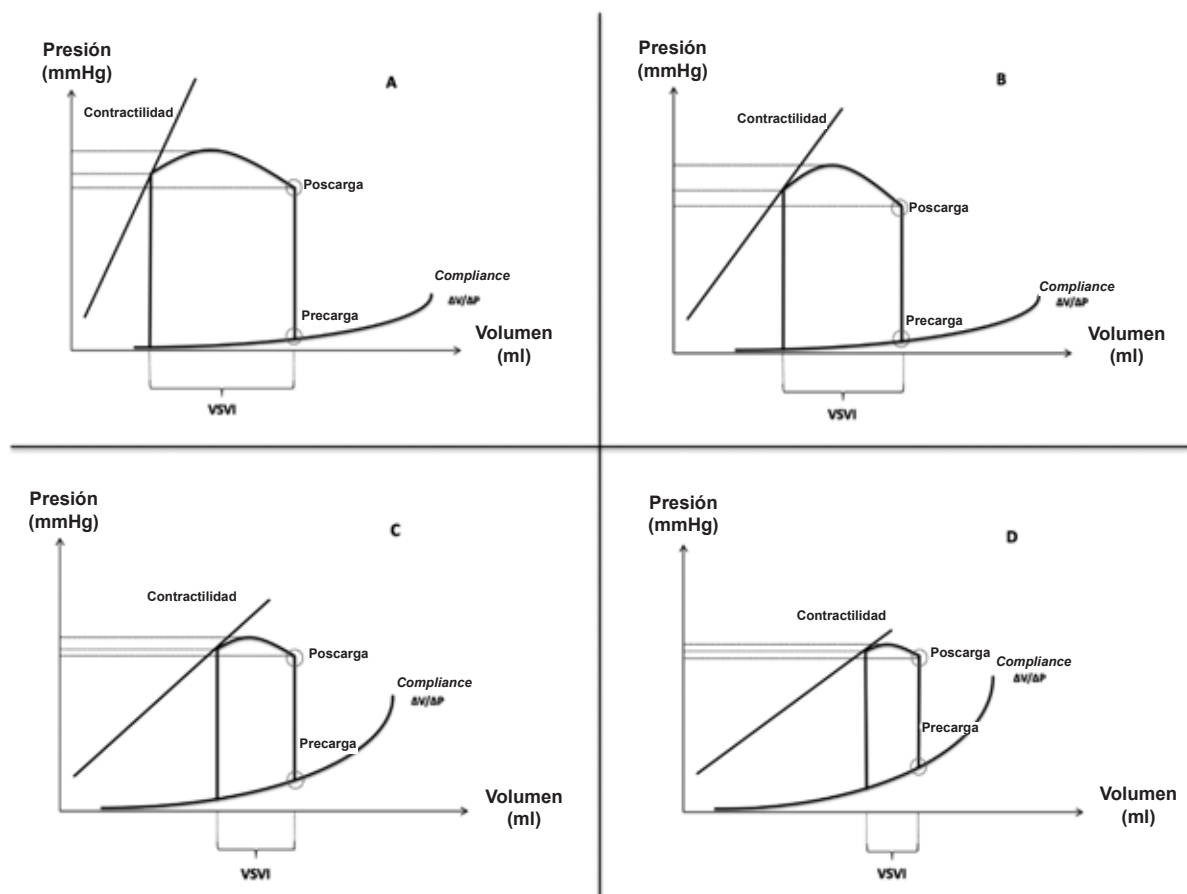
Las citoquinas proinflamatorias contribuyen con la inflamación y disfunción miocárdica. La interleuquina 18 (IL-18) induce la fosforilación del sistema fosfolamban-SERCA (por las siglas en inglés de *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*), evento que disminuye la biodisponibilidad intracelular de calcio y, consecuentemente, la contractilidad.⁴⁴ A su vez, los cardiomiocitos secretan citoquinas proinflamatorias y expresan moléculas de adhesión leucocitaria (*intercellular cell adhesion molecule-1*; ICAM-1, por sus siglas en inglés) en respuesta a la inflamación sistémica.

Esto permite el pasaje de leucocitos desde la circulación coronaria que, junto con la unión de *ICAM-1* a moléculas como el fibrinógeno, altera el citoesqueleto de actina. En consecuencia, se produce una variación entre la despolarización celular y la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático (acoplamiento excitocontráctil), que disminuye tanto la contractilidad como la capacidad de relajación.⁴⁵⁻⁴⁸ Por su parte, el endotelio coronario activado libera NO, que contribuye con la alteración de la función

contráctil,⁴⁹ y los polimorfonucleares que invaden el tejido miocárdico producen radicales libres de O_2 que lesionan las organelas intracelulares. La disfunción mitocondrial resultante es solidaria con el compromiso contráctil ventricular.⁵⁰

Este complejo escenario implica, en primer lugar, depresión contráctil que afecta ambos ventrículos por igual (*Figura 1. B*). El aumento de la frecuencia cardíaca balancea inicialmente este fenómeno, manteniendo el volumen/minuto relativamente constante. En consecuencia, el

FIGURA 1. Representación del ciclo cardíaco del ventrículo izquierdo a través del loop presión/volumen en condiciones normales y durante la sepsis



ΔP : diferencia de presión; ΔV : diferencias de volumen; VSVI: volumen sistólico del ventrículo izquierdo. **A:** Loop presión/volumen normal del ventrículo izquierdo. **B:** En la sepsis, el compromiso miocárdico comienza con la disminución de la contractilidad ventricular. Esto se traduce en la menor pendiente de la curva homónima (relación presión de fin de sístole/volumen de fin de sístole). En consecuencia, la presión sistólica desarrollada por el VI disminuye y, si la precarga no varía, también lo hace el VSVI. Esto último es parcialmente amortiguado por el descenso de la poscarga, gracias a la vasodilatación periférica que ocurre en las fases iniciales de la sepsis. **C y D:** A medida que la agresión inflamatoria avanza, la contractilidad miocárdica se compromete cada vez más y se asocia con disfunción diastólica por aumento de la rigidez ventricular (mayor pendiente de la curva de *compliance*). La presión sistólica desarrollada por el VI continúa disminuyendo, al igual que el VSVI. Si bien la precarga aumenta, este mecanismo no conduce al aumento del VSVI, pues se genera, principalmente, por ganancia de presión (aumenta la presión de fin de diástole) y no por mayor llenado diastólico.

Aclaración: No fueron colocados los valores absolutos de presión y volumen por las modificaciones que sufren con la edad.

Fuente: elaboración propia.

consumo miocárdico de O₂ aumenta. Durante la sepsis, la menor capacidad de extracción tisular de O₂ provoca isquemia miocárdica,^{51,52} que compromete aún más la función contráctil y genera rigidez ventricular, que afecta la función diastólica⁵³ (Figuras 1. C y D).

Los niveles circulantes de marcadores biológicos de lesión cardiovascular, como las troponinas-T e I, poseen elevada correlación diagnóstica con la gravedad de la sepsis y con su pronóstico.⁵⁴⁻⁵⁶ El péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*; *BNP*, por sus siglas en inglés) y su precursor, el *pro-BNP*, son liberados precozmente durante la sepsis por el estiramiento celular que acompaña a la disfunción ventricular y por acción de moléculas proinflamatorias, como el lipopolisacárido, la IL-1 y la proteína C reactiva (PCR).⁵⁷⁻⁵⁹ Sus niveles plasmáticos se asocian con disfunción miocárdica y son utilizados en algunos sistemas de puntuación clínica para predecir la mortalidad a corto plazo en la sepsis.^{60,61}

El miocardio de recién nacidos y lactantes pequeños es particularmente sensible a los efectos de la sepsis.⁶² La inmadurez contráctil, la mayor dependencia del calcio extracelular, la escasa respuesta al llenado diastólico (mecanismo de Frank-Starling), la menor capacidad de relajación y la inmadurez en la inervación simpática le confieren escasa reserva funcional,⁶² que se asocia con peor pronóstico y progresión hacia el *shock séptico*.⁶³

PULMÓN

La extensa vascularización pulmonar, sumada a que todo el gasto cardíaco la atraviesa, justifica la elevada frecuencia de lesión pulmonar durante la sepsis.⁶⁴ La lesión endotelial y el compromiso trombótico y oclusivo microvascular son responsables de la disrupción inicial de la barrera alvéolo-capilar, que conduce al desarrollo de distrés respiratorio agudo.^{64,65}

La formación de agregados de plaquetas y polimorfonucleares amplifica la respuesta inflamatoria local.⁶⁶ Junto con la acción directa de los microorganismos y de las citoquinas proinflamatorias, producen muerte celular (necroptosis y piroptosis), aumento de la permeabilidad capilar, pérdida del surfactante y edema intersticial y alveolar. Este último genera un cortocircuito intrapulmonar que se añade a la alteración ventilación/perfusión para producir hipoxemia. La magnitud de esta última se correlaciona con la gravedad del distrés respiratorio.^{11,67}

La pérdida del surfactante alveolar aumenta la tensión superficial y la elasticidad pulmonar. En consecuencia, la diferencia de presión necesaria para movilizar un volumen de aire es superior a la normal. El escaso reclutamiento alveolar resultante, sumado a una ventilación no homogénea por la coexistencia de alvéolos colapsados, ventilados y con edema en su interior, genera cambios en las propiedades viscoelásticas del tejido pulmonar, que producen mayor resistencia al ingreso de aire. Finalmente, los sucesivos colapsos y reexpansiones alveolares y las elevadas diferencias de presión generadas amplifican la lesión de la barrera alvéolo-capilar.⁶⁸

Los recién nacidos y lactantes tienen menor capacidad para amortiguar la agresión respiratoria durante la sepsis. La disposición horizontal de las costillas y la conformación circular del tórax confinan el diafragma a una posición más horizontal, que dificulta su desempeño contráctil (menor presión transdiafragmática). Asimismo, hay escaso desarrollo de las fibras musculares tipo I (vinculadas con la resistencia a la fatiga muscular) y el gasto metabólico debido al trabajo ventilatorio, es muy elevado.⁶⁸ Esto lleva al agotamiento precoz de los músculos respiratorios.

RIÑÓN

El compromiso renal se asocia con aumento de la mortalidad⁶⁹ y está presente en la mitad de los pacientes sépticos.⁷⁰ La lesión renal aguda resulta de la combinación entre la menor perfusión renal y la agresión inflamatoria del parénquima.⁶⁹

La necrosis tubular y la disfunción microvascular se producen por vasoconstricción excesiva, generación de microtrombos peritubulares, infiltración de polimorfonucleares, liberación de radicales libres de O₂ y acción directa de las citoquinas proinflamatorias y productos bacterianos, como el lipopolisacárido y el formilmetionina-leucil-fenilalanina (FMLP), un tripéptido quimiotáctico de la pared bacteriana. Esto genera redistribución del flujo sanguíneo hacia la médula renal, con la consecuente reducción de la tasa de filtrado glomerular y pérdida de la homeostasis hidrosalina y ácido-básica.⁷¹

Si bien el aumento de la creatinina sérica es el método de referencia para definir la disfunción renal,^{1,11} sucede más tardíamente que el de otros marcadores.⁶⁹ Los niveles plasmáticos de cistatina c y proencefalina se correlacionan igual de bien con la función renal y aumentan precozmente durante la sepsis.⁷²⁻⁷⁴

HÍGADO Y TUBO DIGESTIVO

La disfunción hepática colestásica suele tener un comienzo más insidioso que la de otros órganos y se caracteriza por el aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la γ -glutamyl transferasa.⁷⁵ Es resultado de la alteración del transporte hepatobiliar, inducida por las citoquinas proinflamatorias, los radicales libres de O₂ y la afectación microvascular.^{76,77}

La alteración de la microcirculación intestinal deprime la barrera inmunitaria del tubo digestivo. Esto favorece la translocación bacteriana, que amplifica la respuesta inflamatoria. Asimismo, se alteran la flora saprófita y su función defensiva, lo cual se asocia con mayor mortalidad.⁷⁸

SISTEMA NERVIOSO

La disfunción cerebral se produce por la alteración difusa del metabolismo neuronal y de la señalización intercelular.⁷⁹ Las citoquinas proinflamatorias alcanzan el parénquima cerebral a través de los órganos circunventriculares y por disrupción de la barrera hematoencefálica. Esto genera un estado inflamógeno cerebral, que implica la producción de citoquinas, NO, prostaglandinas y radicales libres de O₂ por neuronas y células gliales. A esto se añade la invasión de polimorfonucleares activados y la acción directa del lipopolisacárido, que, en conjunto, alteran el funcionamiento del sistema nervioso central.^{80,81}

Esta encefalopatía, que afecta, aproximadamente, a la mitad de los pacientes sépticos, se manifiesta con depresión progresiva del sensorio, confusión y letargo, y suele preceder al resto de las manifestaciones clínicas de sepsis.⁷⁹ Cerca de dos terceras partes de estos pacientes desarrollan polineuropatía y miopatía crítica en los días o semanas siguientes. Se presenta con debilidad generalizada y pérdida de la sensibilidad termoalgésica. Suele tener mayor duración que la encefalopatía y aumenta su mortalidad.^{82,83}

SISTEMA NEUROENDÓCRINO

La función neuroendócrina puede afectarse por acción directa de las citoquinas proinflamatorias (*TNF- α* , *IL-1* e *IL-6*) y de los productos bacterianos.⁸⁴ Ocurre, fundamentalmente, sobre el eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA) y la arginina-vasopresina (AVP). Asimismo, hay tendencia a la hiperglucemia (resistencia a la insulina, contrarregulación) y puede disminuir la función tiroidea. La magnitud de la disfunción

neuroendócrina contribuye con la de otros órganos y sistemas, y se asocia con mayor gravedad.^{84,85}

Tras un período inicial de alostasis, entre el 20 % y el 60 % de los pacientes sépticos desarrollan disfunción del eje HHA,^{86,87} de origen multifactorial. Lleva al desarrollo de insuficiencia corticosuprarrenal del paciente crítico, caracterizada por falla hemodinámica y progresión hacia el *shock* séptico, refractario a fluidos y catecolaminas.⁸⁶⁻⁸⁹

La AVP aumenta rápido a valores suprafisiológicos en las fases iniciales de la sepsis (citoquinas, lipopolisacárido, hipovolemia) y disminuye marcadamente durante el *shock* séptico, lo que compromete la homeostasis osmótica y cardiovascular.^{90,91} La copeptina es liberada en forma equimolar con la AVP, tras la fragmentación de su precursor (pro-AVP). Sus niveles circulantes aumentan en la progresión hacia el *shock* séptico, por lo que posee elevada correlación diagnóstica con la gravedad de la sepsis y con su pronóstico.⁹²⁻⁹⁵

CONCLUSIÓN

Los mecanismos que producen disfunción orgánica en la sepsis son múltiples y complejos. Su comprensión facilita el diagnóstico precoz y la elección de la estrategia terapéutica adecuada.

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. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, Van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44.
3. Bateman S, Seed P. Progression to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
4. 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.
5. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(12):862-74.
6. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4):463-75.
7. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433):545-8.
8. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst F, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762-74.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe

- organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707-10.
10. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998; 26(11):1793-800.
 11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
 12. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care.* 2017; 5:47.
 13. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res.* 2011; 81(3):281-8.
 14. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002; 360(9328):219-23.
 15. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(2):143-9.
 16. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med.* 2002; 30(2):276-84.
 17. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002; 287(13):1716-21.
 18. 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.
 19. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15(2):135-47.
 20. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev.* 2015; 265(1):130-42.
 21. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res.* 2003; 60(1):49-57.
 22. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(3):536-45.
 23. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, De Pablo R, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest.* 1993; 103(5):1536-42.
 24. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Boisramé-Helms J, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med.* 2016; 44(4):764-72.
 25. Claushuis TAM, Van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood.* 2016; 127(24):3062-72.
 26. Semeraro F, Colucci M, Ciaroni P, Masson S, et al. Platelet Drop and Fibrinolytic Shutdown in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* 2018; 46(3):e221-8.
 27. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost.* 2009; 101(3):439-51.
 28. Tökés-Füzesi M, Woth G, Ernyey B, Vermes I, et al. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients. *J Crit Care.* 2013; 28(2):141-7.
 29. Woth G, Tökés-Füzesi M, Magyarlaci T, Kovács GL, et al. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 6):554-60.
 30. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30(5 Suppl):S313-7.
 31. Hurley SM, Lutay N, Holmqvist B, Shannon O. The Dynamics of Platelet Activation during the Progression of Streptococcal Sepsis. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163531.
 32. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007; 35(9):2191-5.
 33. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlösser R, et al. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25(6):531-5.
 34. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4):419-28.
 35. Murata T. Theory of non-Newtonian viscosity of blood at low shear rate--effect of rouleaux. *Biorheology.* 1976; 13(5):287-96.
 36. Rasia ML, Bazzoni GB. Hemorreología: comportamiento intrínseco del flujo sanguíneo. *Rev Méd Rosario.* 2003; 69(3):56-61.
 37. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech.* 2005; 37:43-69.
 38. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003; 7(5):359-73.
 39. Piagnarelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeberbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29(7):1052-61.
 40. Jain A, Sankar J, Anubhuti A, Yadav DK, et al. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with 'sepsis' 'with' and 'without shock': prospective observational study. *J Trop Pediatr.* 2018; 64(6):501-9.
 41. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4):292-9.
 42. Boyd JH, Mathur S, Wang Y, Bateman RM, et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response. *Cardiovasc Res.* 2006; 72(3):384-93.
 43. Freitas AC, Figueiredo MJ, Campos EC, Figueiredo D, et al. Activation of both the calpain and ubiquitin-proteasome systems contributes to septic cardiomyopathy through dystrophin loss/disruption and mTOR inhibition. *PLoS One.* 2016; 11(11):e0166839.
 44. Okuhara Y, Yokoe S, Iwasaku T, Eguchi A, et al. Interleukin-18 gene deletion protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting PP2A activity. *Int J Cardiol.* 2017; 243:396-403.
 45. Davani EY, Boyd JH, Dorscheid DR, Wang Y, et al. Cardiac icam-1 mediates leukocyte-dependent decreased ventricular contractility in endotoxemic mice. *Cardiovasc Res.* 2006; 72(1):134-42.
 46. Davani EY, Dorscheid DR, Lee CH, Van Breemen C, et al. Novel regulatory mechanism of cardiomyocyte contractility involving icam-1 and the cytoskeleton. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287(3):H1013-22.
 47. Jianhui L, Rosenblatt-Velin N, Loukili N, Pacher P, et al. Endotoxin impairs cardiac hemodynamics by affecting loading conditions but not by reducing cardiac inotropism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299(2):H492-501.
 48. Boyd JH, Chau EH, Tokunaga C, Bateman RM, et al. Fibrinogen decreases cardiomyocyte contractility through an ICAM-1-dependent mechanism. *Crit Care.* 2008; 12(1):R2.
 49. Herbertson MJ, Werner HA, Walley KR. Nitric oxide

- synthase inhibition partially prevents decreased Iv contractility during endotoxemia. *Am J Physiol*. 1996; 270(6 Pt 2):H1979-84.
50. Neviere R, Delguste F, Durand A, Inamo J, et al. Abnormal mitochondrial camp/pka signaling is involved in sepsis-induced mitochondrial and myocardial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12):2075.
 51. Herbertson MJ, Werner HA, Russell JA, Iversen K, et al. Myocardial oxygen extraction ratio is decreased during endotoxemia in pigs. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 79(2):479-86.
 52. Alders DJ, Groeneveld AB, Binsl TW, De Kanter FJ, et al. Endotoxemia decreases matching of regional blood flow and O2 delivery to O2 uptake in the porcine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(4):H1459-66.
 53. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, et al. Tissue doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017; 119(4):583-94.
 54. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med*. 2014; 42(4):790-800.
 55. Vallabhajosyula S, Sakhujia A, Geske JB, Kumar M, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9):e005930.
 56. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39(7):1181-9.
 57. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):660-5.
 58. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(11):3030-7.
 59. Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2006; 17(8):536-40.
 60. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017; 42:117-22.
 61. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015; 349(4):287-91.
 62. Dartiguelongue JB. Fisiología cardiovascular pediátrica. En *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Págs.81-119.
 63. Martin L, Derwall M, Zoubi SA, Zechendorf E, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*. 2019; 155(2):427-37.
 64. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2019; 4(2):e124061.
 65. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005; 128(2):525-32.
 66. Wohrlab P, Kraft F, Tretter V, Ullrich R, et al. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*. 2018; 7:F1000.
 67. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315(8):788-800.
 68. Dartiguelongue JB. Fisiología respiratoria pediátrica. En *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Págs.121-54.
 69. Poston JT, Koynier JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019; 364:k4891.
 70. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(5):817-24.
 71. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Recent knowledge on the pathophysiology of septic acute kidney injury: A narrative review. *J Crit Care*. 2016; 31(1):82-9.
 72. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, et al. Proenkephalin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients With Sepsis. *Ann Lab Med*. 2017; 37(5):388-97.
 73. Mårtensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(2):576-81.
 74. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19(1):223.
 75. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007; 45(1):230-41.
 76. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele C, et al. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med*. 2006; 32(2):267-74.
 77. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, et al. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med*. 2016; 42(1):16-27.
 78. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*. 2001; 15(1):1-10.
 79. Helbing DL, Böhm L, Witte O. Sepsis-associated encephalopathy. *CMAJ*. 2018; 190(36):E1083.
 80. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*. 2009; 37(10 Suppl):S331-6.
 81. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy: an unsolved puzzle. *Crit Care*. 2010; 14(3):165.
 82. Axer H, Grimm A, Pausch C, Teschner U, et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2016; 20:64.
 83. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017; 7(1):41-8.
 84. Gheorghita V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Căruntu FA. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs*. 2015; 5(1):17-25.
 85. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Crit Care*. 2005; 9(1):37-44.
 86. Menon K, Ward RE, Lawson ML, Gaboury I, et al. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):246-51.
 87. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348(8):727-34.
 88. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33(4):855-9.
 89. Karagüzel G, Cakir E. Adrenal dysfunction in critically ill

- children. *Minerva Endocrinol.* 2014; 39(4):235-43.
90. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care.* 2011; 15(4):226.
91. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1):9.
92. Latronico N, Castioni CA. Copeptin in critical illness. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(10):1391-3.
93. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides.* 2005; 26(12):2500-4.
94. Palmiere C, Augsburg M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides.* 2014; 59:75-8.
95. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007; 28(2):219-26.