

MIRADA ACTUAL DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.

Vera S (1)

1 Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen

La sepsis continúa siendo un problema crítico para la salud moderna, con una gran morbilidad asociada. Corresponde a una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de una infección. Esta respuesta está mediada por varios tipos de receptores y un factor nuclear aparentemente central en el proceso, que influirá en la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, llevando a una respuesta hiperinflamatoria y, posteriormente, a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), principal componente de la sepsis. La activación del complemento producirá una coagulación desregulada, también presente en pacientes sépticos. La sepsis cambia, con el tiempo, de un estado hiperinflamatorio a uno antiinflamatorio, lo que implica una inmunosupresión caracterizada por disfunción leucocitaria. Otro de los procesos clave que se desarrolla en la sepsis es la disfunción del endotelio vascular, fenómeno dado esencialmente por

el daño provocado por las especies reactivas de oxígeno (EROs). Cuando existe un desequilibrio entre la producción de EROs y su eliminación por antioxidantes, se produce el llamado estrés oxidativo, que causa daño biológico potencial, contribuyendo a una significativa citotoxicidad a los órganos. Una fuente importante de EROs proviene de las mitocondrias y éstas, a su vez, se convierten en un blanco selectivo de estrés oxidativo que conducirá a disfunción mitocondrial. Este daño mitocondrial es fundamental en la insuficiencia orgánica presente en la sepsis, que implica disfunción circulatoria, pulmonar, gastrointestinal, hepática, renal y nerviosa. La literatura ha mostrado que no hay sólo un mediador o sistema o vía que conduzca la fisiopatología de la sepsis, dado que es un fenómeno multifactorial.

Palabras clave: Sepsis, citoquinas, inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, disfunción mitocondrial

UPDATED PHYSIOPATHOLOGY OF SEPSIS.

Abstract

Sepsis remains a critical problem for modern health with high morbidity and mortality associated. It corresponds to a systemic inflammatory response due to an infection. This response is mediated by several types of receptors and a nuclear factor apparently central to the process, which will influence the overproduction of proinflammatory cytokines, leading to hyperinflammatory response and subsequently to a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), a main component of sepsis. Complement activation produce dysregulated coagulation, also present in septic patients. Sepsis changes, with time, from a hyperinflammatory state to an anti-inflammatory state, implying a leukocyte dysfunction characterized by immunosuppression. Another key process that develops in sepsis is vascular endothelial dysfunction, a phenomenon essentially given by the damage caused by reactive oxygen species (ROS). When there is an imbalance between the production

of ROS and their removal by antioxidants, oxidative stress occurs, which causes biological damage potential, contributing to a significant cytotoxicity to the organs. A major source of ROS derives from mitochondria and these, in turn, become a selective target for oxidative stress leading to mitochondrial dysfunction. This mitochondrial damage is essential in the organ failure present in sepsis, involving circulatory, pulmonary, gastrointestinal, hepatic, renal and nervous dysfunction. The literature has shown that there is no a single mediator or system or pathway driving the pathophysiology of sepsis, since it is a multifactorial phenomenon.

Keywords: Sepsis, cytokines, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, mitochondrial dysfunction

1. Introducción

La sepsis es una enfermedad sistémica causada por la invasión microbiana de partes normalmente estériles del cuerpo¹. Es un síndrome clínico que complica una infección grave y se caracteriza por vasodilatación, acumulación de leucocitos y aumento de la permeabilidad vascular en los tejidos que están alejados de la infección².

Los criterios de diagnóstico para la sepsis incluyen la infección y por lo menos una de las variables desplegadas en la tabla 1 (3).

Infeción y al menos una de las siguientes:

Variables generales

Temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
 Frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$
 Taquipnea
 Estatus mental alterado
 Edema significativo o balance positivo de fluidos ($>20\text{ mL/kg}$ en 24 horas)
 Hiperglicemia (glucosa plasmática $>140\text{ mg/dL}$) en ausencia de diabetes

Variables hemodinámicas

Hipotensión arterial (PAS $<90\text{ mmHg}$, PAM $<70\text{ mmHg}$)

Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia ($>1\text{ mmol/L}$)
 Llame capilar disminuido

Tabla 1.

Criterios diagnósticos para sepsis. Adaptado de las guías internacionales para el manejo de la sepsis severa y shock séptico, 2012³

DS: Desviación estándar; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAM: Presión Arterial Media; INR: International Normalized Ratio; TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado; PaO₂: Presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

Variables inflamatorias

Leucocitosis (recuento $>12.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
 Leucopenia (recuento $<4.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
 Proteína C reactiva $>2\text{ DS}$ a su valor normal
 Procalcitonina plasmática $>2\text{ DS}$ a su valor normal
 Recuento normal con más del 10% de las formas inmaduras

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300)
 Oliguria aguda (producción de orina $<0,5\text{ mL/Kg}$ por al menos 2 horas a pesar de reanimación adecuada con fluidos)
 Creatinina incrementada $>0,5\text{ mg/dL}$
 Anormalidades de la coagulación (INR $>1,5$ o TTPA $>60\text{ s}$)
 Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
 Trombocitopenia (conteo plaquetario $<100.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
 Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total $>4\text{ mg/dL}$)

Existen cuatro definiciones relacionadas con la sepsis: infección, un proceso patológico causado por la invasión de microorganismos en tejidos o cavidades corporales; sepsis, lo que implica la presencia tanto de la infección y una respuesta inflamatoria sistémica; sepsis grave, donde la sepsis se complica por la disfunción de órganos o hipoperfusión tisular; y el shock séptico, que se define como una hipotensión arterial persistente inducida por sepsis, y que no se puede explicar por otras causas a pesar de un volumen adecuado de resucitación⁴.

Estas definiciones se correlacionan con un aumento de la gravedad que, a su vez, se correlaciona con el aumento de la mortalidad: el número se eleva de 25-30% para la sepsis grave hasta 40-70% para el shock séptico¹.

Con incidencias anuales en varios países industrializados, como Estados Unidos, Inglaterra, Francia, Australia y Nueva Zelanda, de alrededor de 50 a 100 casos por cada 100.000 personas, la sepsis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, siendo la segunda causa de muerte entre los pacientes en unidades de cuidados intensivos no coronarios⁵. De hecho, un análisis más reciente de registros hospitalarios indica que el número total de pacientes que se están muriendo en realidad es cada vez mayor, y varios estudios han concluido que la sepsis severa es una condición

común, costosa y, con frecuencia, fatal, con tantas muertes anuales como las de infarto agudo de miocardio⁶.

Las razones que llevan al desarrollo de esta enfermedad se han ido investigando y complementando con el tiempo, y esta revisión se enfocará en los pensamientos más actualizados existentes en relación a los mecanismos del proceso séptico.

2. Fisiopatología de la sepsis

Una conferencia de consenso definió sepsis como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se produce durante la infección⁷. Este síndrome puede ser inicializado por una intensa inflamación local para inactivar y erradicar a los microbios invasores⁸.

Las causas de la sepsis son multifactoriales, pero pueden incluir prácticamente cualquier organismo infeccioso. Sin embargo, se ha documentado recientemente que las infecciones gram-positivas son más frecuentes que las gram-negativas⁶.

La respuesta del huésped frente a estos microorganismos implica la activación de los macrófagos y las células dendríticas por la ingestión de las bacterias y por estimulación a través de las citoquinas secretadas por las células T CD4⁷. Esta respuesta se puede producir por varias vías, que implican receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) en la superficie de las células inmunitarias del huésped, que pueden reconocer

y unirse a los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs) de microbios; o la activación del receptor expresado en células mieloides (TREM-1) y receptores de mieloides DAP12 asociados a la lectina (MDL-1) en las células inmunitarias del huésped, que pueden reconocer y unirse a los componentes microbianos⁹. Los receptores tipo Toll (TLRs) están entre los RRP y las células inmunes de activación a través de la activación del factor nuclear citosólico κ B (NF- κ B), induciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas y óxido nítrico. Además, los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) se activan y expresan moléculas de adhesión que causan su agregación y marginación al endotelio vascular, y migran al sitio de la lesión donde liberan radicales libres, mediadores lipídicos, enzimas proteolíticas y óxido nítrico en el foco infeccioso^{8,9}.

2.1. Respuesta hiperinflamatoria

El balance de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por los macrófagos regula los procesos inflamatorios, incluyendo adhesión, quimiotaxis, la fagocitosis de las bacterias invasoras, destrucción bacteriana y la fagocitosis de los residuos de tejido lesionado⁹.

La respuesta inflamatoria es un componente central de la sepsis debido a que los elementos de respuesta manejan las alteraciones fisiológicas que se manifiestan como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁶. En otras palabras, cuando el equilibrio mencionado se rompe y la liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a una infección excede los límites del medio ambiente local, se produce la sepsis, lo que lleva a una respuesta más generalizada⁹.

Esto subyace al hecho de que los microbios pue-

den invadir el torrente sanguíneo cuando el hospedero falla en limitarlos a un área local. Las bacterias y sus productos (principalmente la endotoxina, un lipopolisacárido que se encuentra en la pared celular de bacterias gram negativas)⁹ pueden desencadenar la activación sistémica del sistema del complemento y estimular la producción de citoquinas inflamatorias tales como TNF α , IFN γ , IL-1 β e IL-6, lo que da como resultado una respuesta inflamatoria excesiva y prolongada⁸. Esto se explica porque, en el pensamiento tradicional, un mediador debe estar elevado y detectable para que sea implicado en la patogénesis de la enfermedad. En los pacientes sépticos con pobre supervivencia, se realizaron ensayos clínicos en los que las citoquinas mencionadas se bloquearon utilizando antagonistas de los receptores, mostrando mejorías en la supervivencia⁶.

La proteína del grupo de alta movilidad box 1 (HMGB1), un factor nuclear identificado recientemente, se libera extracelularmente como mediador tardío de la sepsis y amplifica la producción de citoquinas. Algunas caspasas (-1/4/5/10/11) funcionan como caspasas inflamatorias almacenadas en los inflamosomas, y la caspasa-12 influye en la producción de un conjunto de citoquinas por la activación de la vía NF- κ B. Esta producción exacerbada de citoquinas causa SIRS directa o indirectamente a través de la producción/activación de óxido nítrico, antioxidantes y enzimas proteolíticas, dando lugar a lesiones de órganos inducidas por inflamación⁸.

2.2. Activación del complemento

Existe evidencia de que la activación del sistema del complemento desempeña un papel importante en la sepsis⁹. Productos del complemento

tales como C5a, junto con citoquinas y oxidantes, activan el sistema de coagulación a través de la inducción de factor tisular de las células endoteliales y monocitos, y causa trombosis microvascular por la deposición de fibrina, lo que resulta en coagulación intravascular diseminada (CID). El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) también participa en este proceso mediante la inhibición de la cascada de la fibrinólisis⁸.

La inhibición de la cascada del complemento disminuye la inflamación y la mortalidad, como se ha visto en modelos de roedores de sepsis⁹.

2.3. Coagulación desregulada

Como se mencionó anteriormente, los pacientes sépticos con frecuencia manifiestan CID con consumo de plaquetas y prolongación del tiempo de coagulación. Más aún, la alteración de la hemostasia permite que la sangre se coagule, obstruyendo vasos sanguíneos y reduciendo el flujo sanguíneo⁶.

Aunque la coagulopatía es sistémica, el sangrado se produce normalmente en sitios seleccionados, donde la vasculatura disfuncional proporciona el ambiente necesario para que se produzca el sangrado en ese sitio. La causa de la coagulopatía sigue siendo multifactorial⁶.

2.4. Inmunosupresión

Las observaciones clínicas y estudios en animales sugieren que la excesiva inflamación de la sepsis puede ser seguida de inmunosupresión⁹.

Las células T CD4 activadas están programadas para secretar ya sea citoquinas con propiedades inflamatorias (células T ayudadoras tipo 1 [Th1]), incluyendo TNF α , IFN γ e IL-2; o citoquinas con propiedades anti-inflamatorias (células T ayudadoras tipo 2 [Th2]), tales como IL-4 e IL-10. Los

factores que determinan si las células TCD4 tienen Th1 o Th2 pueden ser influenciados por el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo bacteriano, y el sitio de la infección⁷.

La respuesta inflamatoria es contrarrestada por la respuesta anti-inflamatoria coordinada, actuando como un feedback negativo⁸. La sepsis, inicialmente, puede ser caracterizada por el aumento de mediadores de la inflamación, pero según persiste la sepsis, hay un cambio hacia un estado inmunosupresor anti-inflamatorio⁷. Esta respuesta anti-inflamatoria dominante en la fase posterior de la sepsis puede causar disfunción leucocitaria⁸.

La disfunción leucocitaria se puede caracterizar por una activación excesiva o por depresión de la función. Un ejemplo de activación excesiva sería la hiperactividad neutrófila⁶. Aunque se pensaba que los neutrófilos eran esenciales para la erradicación de los patógenos, también se creía que la excesiva liberación de oxidantes y proteasas era responsable de daño a los órganos, como se observa en el síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes con sepsis. Aunque los descubrimientos de estudios en animales implicaban injurias mediadas por neutrófilos, otros estudios en los que se utilizó el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el cual aumenta el número de neutrófilos, demostraron mejoría en la supervivencia entre los pacientes con sepsis⁷. Sin embargo, los neutrófilos activados son los defensores precisos que son fundamentales en la respuesta inmune innata para erradicar una infección⁶.

Un ejemplo de función deprimida sería el fallo de los neutrófilos para fagocitar y erradicar a los patógenos invasores. Además, otra función celular, y una de las áreas actuales de investigación activa,

es la inducción de apoptosis celular o necrosis⁶. La sepsis induce una extensa apoptosis de células dendríticas y linfocitos, lo que altera la eficacia de la respuesta inmune que resulta en una disminución de la eliminación de los microorganismos invasores⁹. La importancia potencial de la depleción de los linfocitos se ilustra por los estudios en animales que muestran que la prevención de la apoptosis de linfocitos mejora la probabilidad de supervivencia⁷.

Más aún, las citoquinas proinflamatorias pueden retrasar la apoptosis en los macrófagos y neutrófilos activados, prolongando o aumentando así la respuesta inflamatoria, lo que contribuye al desarrollo de falla orgánica múltiple⁹.

2.5. Factores genéticos del hospedero

Los factores genéticos son conocidos por ser los principales determinantes de la susceptibilidad a la muerte por enfermedades infecciosas⁷. Las alteraciones identificadas incluyen polimorfismos de genes que codifican citoquinas (por ejemplo, TNF, linfotóxina-alfa, IL-10, IL-18, el antagonista del receptor IL-1, IL-6, e IFN γ)¹⁰, que pueden determinar las concentraciones de citoquinas inflamatorias y anti-inflamatorias producidas y pueden influir en si las personas tienen marcadas respuestas pro o antiinflamatorias a la infección⁷; receptores de superficie celular; ligandos lipopolisacáridos; lectina de unión a manosa; proteína de choque térmico 70; enzima convertidora de angiotensina I; inhibidor del activador del plasminógeno; y la caspasa-12¹⁰.

2.6. Disfunción endotelial

El endotelio es un tejido activo que desempeña un rol fundamental en el mantenimiento de la ho-

meostasis cardiovascular. Entre otras funciones, el endotelio media el tono vasomotor y el flujo sanguíneo a través de la regulación del equilibrio local entre vasodilatadores, tales como el óxido nítrico (NO) y prostaciclina, y vasopresores tales como la endotelina-1 (ET-1); mantiene la fluidez de la sangre para prevenir la trombosis; regula el tráfico celular y de nutrientes; contribuye al equilibrio local entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; participa en la generación de nuevos vasos sanguíneos; y se somete a la muerte celular programada^{11,12}.

Durante la sepsis, el endotelio es uno de los primeros objetivos de la respuesta inflamatoria, siendo activado por citoquinas proinflamatorias regulando al alza (up-regulation) a las moléculas de adhesión. Secundaria a esta activación, leucocitos son reclutados por quimiocinas y moléculas de adhesión, y se extravasan al tejido circundante. Son responsables de la producción de proteasas, enzimas citotóxicas y EROs (especies reactivas de oxígeno) y ERNs (especies reactivas de nitrógeno). En la sepsis, EROs y ERNs se liberan de una manera excesiva, y hay una disminución en las defensas antioxidantes endógenas, lo que lleva a lesiones celulares, endoteliales y de células lisas vasculares¹³.

El desequilibrio entre la producción de EROs y su eliminación eficaz por los sistemas antioxidantes puede inducir disfunción endotelial con alteraciones del tono vascular, aumento en la adhesión celular, aumento de la permeabilidad de la pared vascular y un estado pro-coagulante¹¹.

2.7. Estrés oxidativo

El efecto perjudicial de los radicales libres que causa daño biológico potencial se denomina estrés oxidativo. Es el resultado de las reacciones

metabólicas que utilizan oxígeno y representa una alteración en el estado de equilibrio de las reacciones prooxidantes/antioxidantes en los organismos vivos. El estrés oxidativo ha sido implicado en una serie de enfermedades humanas¹⁴, incluyendo la sepsis.

Como se ha dicho anteriormente, durante la sepsis existe una sobreproducción de EROs y ERNs, tanto en la circulación como en los órganos afectados¹⁵, después de la exposición a lipopolisacáridos (LPS), lo que se ha demostrado en varios modelos de shock séptico en macrófagos y linfocitos¹³. Esta sobreproducción puede ser perjudicial, por su significativa citotoxicidad a los órganos y por contribuir a una falla sistémica multiorgánica¹⁶. El estrés oxidativo y el nitrosativo aumentan, en parte, a causa de la hipoxia y la inflamación¹⁶.

Este estado redox modificado del plasma séptico afecta al medioambiente intracelular de los tejidos circundantes debido a la capacidad de algunas especies reactivas (por ejemplo, peróxido de hidrógeno [H₂O₂], óxido nítrico [NO•], ácido hipocloroso [HOCl]) para cruzar la membrana celular, a los cambios oxidativos en la membrana, y a la activación de receptores específicos. Después de entrar en la célula, H₂O₂ y NO• participan en reacciones secundarias para producir más especies reactivas, que provocan estrés oxidativo intracelular¹⁵. Algunos de los factores de transcripción que son sensibles a estas especies reactivas son NF- κ B -que parece tener un papel central en la sepsis-, activador de la proteína-1 (AP-1) y el factor 2 relacionado al factor nuclear E2 (Nrf2)¹⁶. Estudios recientes muestran que Nrf2 es un regulador clave del estado redox celular en la sepsis, en parte, mediante la regulación de los niveles de glutatión intracelular, un antioxidante clave. Los

ratones deficientes en Nrf2 han mostrado un aumento de la mortalidad tanto en modelos estéril (administración de LPS) y no estéril (ligadura y punción cecal) de sepsis. Además, ratones Nrf2-/- tenían niveles incrementados de expresión de TNF- α y lesión pulmonar después de la administración sistémica de LPS¹⁷. En contraste, los ratones transgénicos con una menor tasa de degradación de Nrf2 mostraron una menor mortalidad en la sepsis polimicrobiana¹⁵.

2.7.1. Disfunción mitocondrial

La membrana interna de las mitocondrias contiene las enzimas implicadas en la fosforilación/producción de energía oxidativa de oxígeno. Esta producción de energía en forma de ATP se lleva a cabo a través de un flujo de electrones que pasa a lo largo de los cinco complejos moleculares de la cadena transportadora de electrones (CTE). La transferencia electrónica da como resultado una transferencia recíproca de protones, creando el potencial de membrana mitocondrial. En este proceso se genera EROs como subproductos de la reducción incompleta de cuatro electrones del oxígeno molecular al agua, correspondiente al aceptor final de electrones en el proceso de la producción de ATP¹⁸.

Las mitocondrias son un importante objetivo para el daño causado por las EROs¹⁹. Son un blanco específico de productos altamente reactivos de la descomposición del anión peroxinitrito (ONOO-), un potente agente oxidante que causa fragmentación del DNA y oxidación lipídica¹⁵:



OH•, en forma no selectiva, daña membranas, proteínas y al DNA, mientras que NO₂• se une

a las proteínas llevando a una mayor susceptibilidad a actividad de proteasas. En combinación con la inhibición de la CTE (lo cual ocurre en condiciones sépticas) modificaciones oxidativas conducen a una disfunción mitocondrial, lo que está íntimamente ligado a una depleción celular del pool de ATP y a un déficit de energía como se ha visto en la sepsis¹⁵.

El estrés oxidativo, óxido nítrico y una caída en la concentración de ATP pueden iniciar la transición de la permeabilidad mitocondrial, lo que resulta en la activación de la cascada de caspasas¹⁸ (caspasa-9, que a su vez activa la caspasa-3 y -7)¹⁵, a través de la liberación de citocromo c y factor inductor de apoptosis que culmina en la apoptosis o muerte celular programada.¹⁸

2.7.2. Daño orgánico

El daño mitocondrial mediado por estrés oxidativo parece ser fundamental para la fisiopatología de la insuficiencia orgánica en la sepsis¹⁸.

La injuria celular acompañada por la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios a menudo progresa a la disfunción de órganos: (i) Circulación, donde la hipotensión debido a una vasodilatación difusa (producida por mediadores tales como prostaciclina y, especialmente, el óxido nítrico) es la expresión más grave de disfunción circulatoria en la sepsis⁹. Las micropartículas de la circulación y las células vasculares también pueden participar en los efectos deletéreos de la sepsis inducida por la inflamación intravascular²⁰. (ii) Pulmonar, donde la lesión endotelial en la vasculatura pulmonar durante la sepsis perturba el flujo de sangre capilar y aumenta la permeabilidad microvascular, dando como resultado edema alveolar pulmonar e intersticial. (iii) Tracto gastrointestinal, cuya función normal de barrera está deprimida en la

sepsis debido a las alteraciones circulatorias, lo que permite la translocación de bacterias y endotoxinas a la circulación sistémica. (iv) Hígado, cuya disfunción puede prevenir la eliminación de endotoxinas entéricas y productos derivados de las bacterias, lo que permite la propagación directa de estos productos en la circulación sistémica. (v) Riñones, los cuales fallan en la sepsis, llevando a una insuficiencia renal aguda. Los mecanismos por los cuales la sepsis y la endotoxemia conducen a una insuficiencia renal aguda aún no son comprendidos. (vi) Sistema nervioso, donde su complicación más común es la alteración del sensorio (encefalopatía). La patogénesis de la encefalopatía no está bien definida⁹.

Una integración de todos los factores involucrados en la fisiopatología de la sepsis se puede apreciar en la Figura 1.

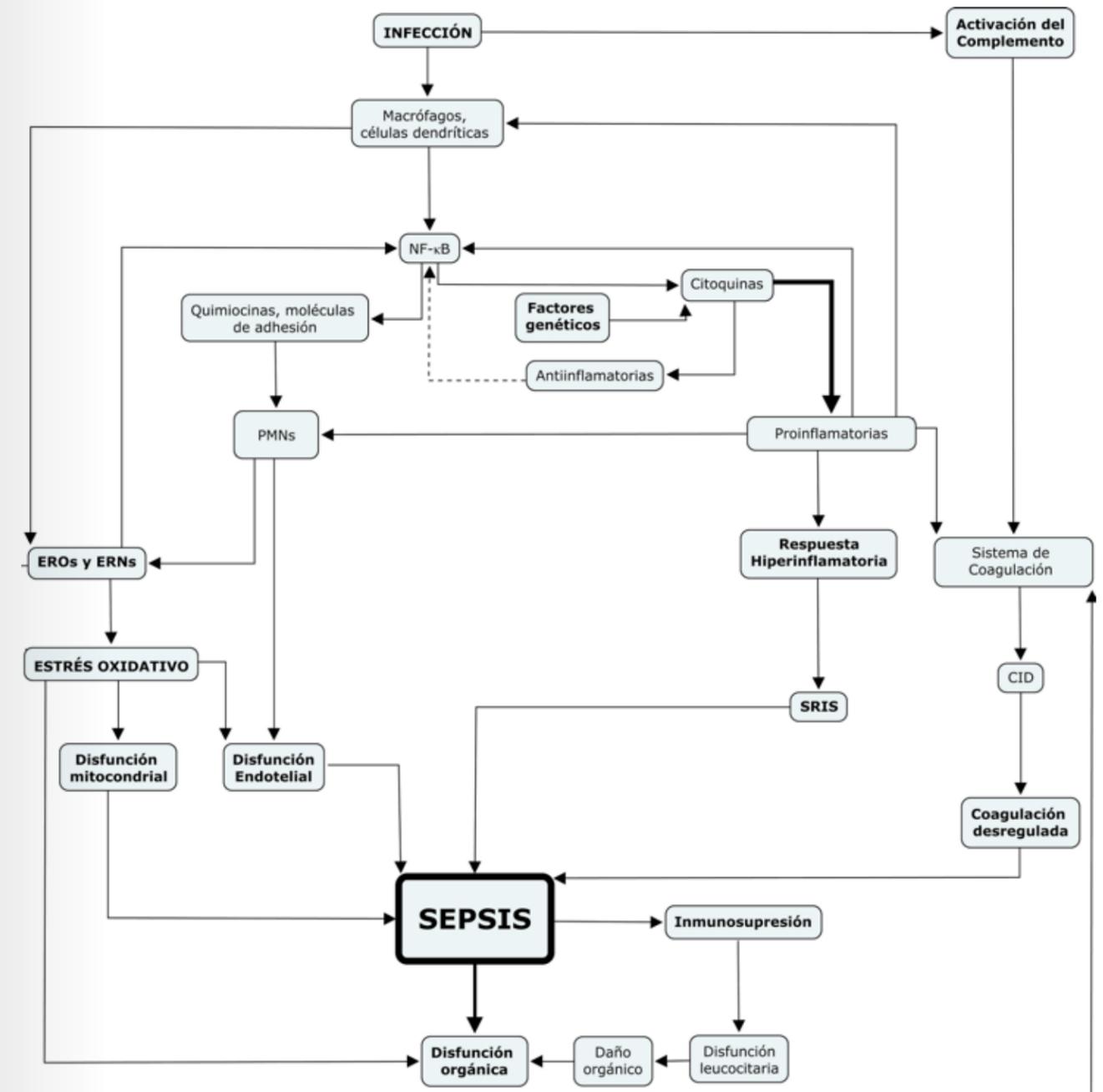


Figura 1. Esquema que ilustra los componentes que influyen en la fisiopatología de la sepsis. La flecha segmentada indica inhibición y la flecha más gruesa indica sobreproducción. NF- B: factor nuclear B; PMNs: linfocitos polimorfonucleares; EROs: especies reactivas de oxígeno; ERNs: especies reactivas de nitrógeno; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; CID: coagulación intravascular diseminada.

Conclusiones

Son numerosas las alteraciones que dan cuenta de la morbimortalidad de la sepsis, y las investigaciones para definir la fisiopatología continúan en forma activa entre la comunidad científica. A pesar de que estas alteraciones, como la respuesta inflamatoria, pueden ser vistas como eventos inoportunos luego de la infección, la respuesta es claramente una protección por parte del hospedero para eliminar a los microorganismos invasores. Sin embargo, esto no implica que la respuesta no deba ser corregida, ya que sus efectos son deletéreos si no son tratados. Varias interrogantes perduran aún, como cuáles son las alteraciones celulares que conducen a un daño orgánico sustancial, si los pacientes sépticos son hiperinflamatorios o inmunocomprometidos, y qué otros factores están implicados en la fisiopatología de la sepsis. Entender este proceso correctamente ayudará a guiar el manejo de la sepsis.

Referencias

1. Lever A, Mackenzie I [2007]. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ [Clinical research ed.]*; 335[7625]:879-83. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2043413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acceso el 2 de mayo de 2013
2. Neviere R. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *UpToDate*, Rose BD [Ed], UpToDate, Waltham MA, 2013.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al [2013]. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical care medicine* 41[2]:580-637. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>. Acceso el 2 de mayo de 2013
4. Vincent J-L [2008] Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*;393[6]:817-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584205>. Acceso el 5 de mayo de 2013
5. Moss M. Epidemiology of Sepsis : Race , Sex , and Chronic Alcohol Abuse. 2005;30303[7].
6. Remick DG [2007] Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*; 170[5]:1435-44. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1854939&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acceso el 17 de mayo de 2013
7. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. 2003;138-50.
8. Okazaki Y, Matsukawa A [2009] Pathophysiology of sepsis and recent patents on the diagnosis, treatment and prophylaxis for sepsis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*; 3[1]:26-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149743>. Acceso el 21 de junio de 2013
9. Neviere R. Pathophysiology of sepsis. *UpToDate*, Rose BD [Ed], UpToDate, Waltham MA, 2013..
10. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine [Internet]*. 2007 Aug [cited 2013 Mar 15]; 4[8]:444-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653117>. Acceso el 21 de junio de 2013
11. Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J [2011] Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *The Journal of infectious diseases*; 207[12]:NP. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677955>. Acceso el 22 de junio de 2013
12. Aird WC [2003]. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*; 101[10]:3765-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543869>. Acceso el 22 de junio de 2013
13. Boissramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F [2013]. Endothelial dysfunction in sepsis. *Current vascular pharmacology*; 11[2]:150-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506494>. Acceso el 22 de junio de 2013
14. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J [2007] Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*; 39[1]:44-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978905>. Acceso el 20 de junio de 2013
15. Andrades ME, Morina A, Spasić S, Spasojević I [2011] Bench-to-bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Critical care [London, England]*; 15[5]:230. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3334726&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acceso el 21 de junio de 2013
16. Kaymak C, Basar H, Sardas S. Reactive Oxygen Species [Ros] Generation in Sepsis. 2012; 41-7.
17. Kolls JK. Oxidative stress in sepsis: a redox redux. 2006; 116[4].
18. Galley HF [2011] Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British journal of anaesthesia*;107[1]:57-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596843>. Acceso el 23 de junio de 2013
19. Murphy MP [2009] How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical journal*;417[1]:1-13. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2605959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acceso el 23 de junio de 2013
20. Reid VL, Webster NR [2012] Role of microparticles in sepsis. *British journal of anaesthesia*; 109[4]:503-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952169> Acceso el 30 de junio de 2013