

Fisiopatología y Propedéutica Quirúrgica- 3º

Lección 16

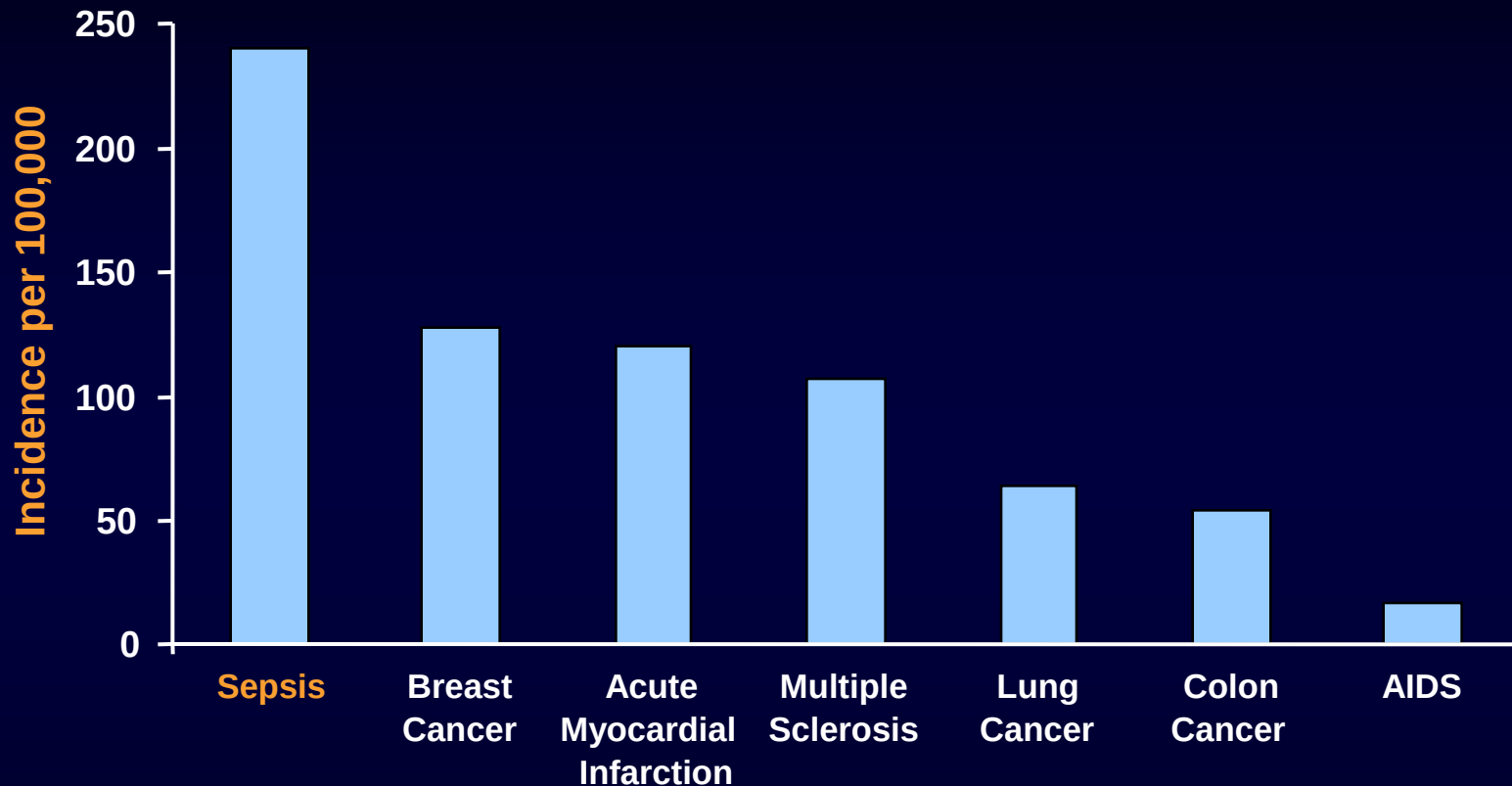
Sepsis I: Concepto. Respuesta
inflamatoria sistémica (SIRS Y CARS)

Prof. Juan C Montejo González
Curso 2012-2013

Cada pocos segundos alguien fallece por sepsis en el mundo

La sepsis es una de las enfermedades más frecuentes pero menos reconocidas del mundo

Disease Incidence*



* All incidence statistics from the United States in 2000.

Martin GS et al. *New Engl J Med*. 2003;348:1546-54.

SEER Cancer Statistics Review. *National Cancer Institute*. www.cancer.gov. 2007.

HIV/AIDS Surveillance Report. *Centers for Disease Control*. 2001;11.

Incidence & Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. *NHLBI, NIH*. 2006.

Turabelidze G. *J Neurol Sci*. 2008;269:158-62.

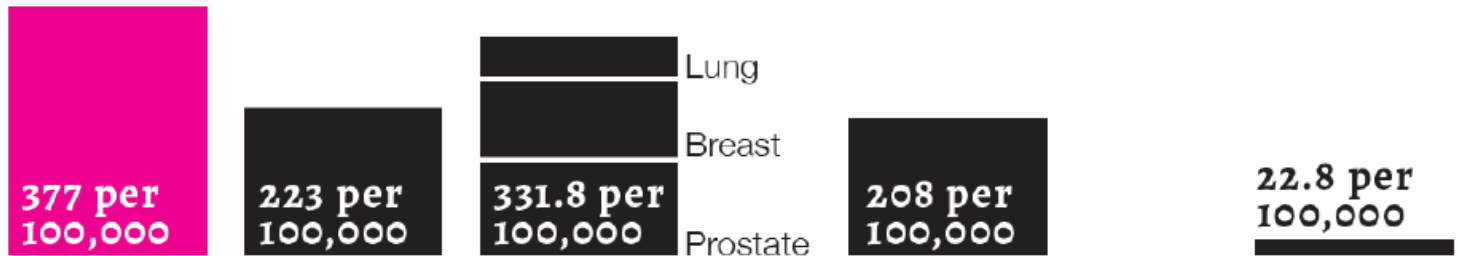
SEPSIS



A pesar de su elevada incidencia, recibe escasos recursos para investigación

Sepsis is one of the most common diseases

Cases per 100,000 population (US / *Europe)



Sepsis

Stroke*

Cancer

Heart

HIV

Million US-Dollars spent for state-funded research 2011

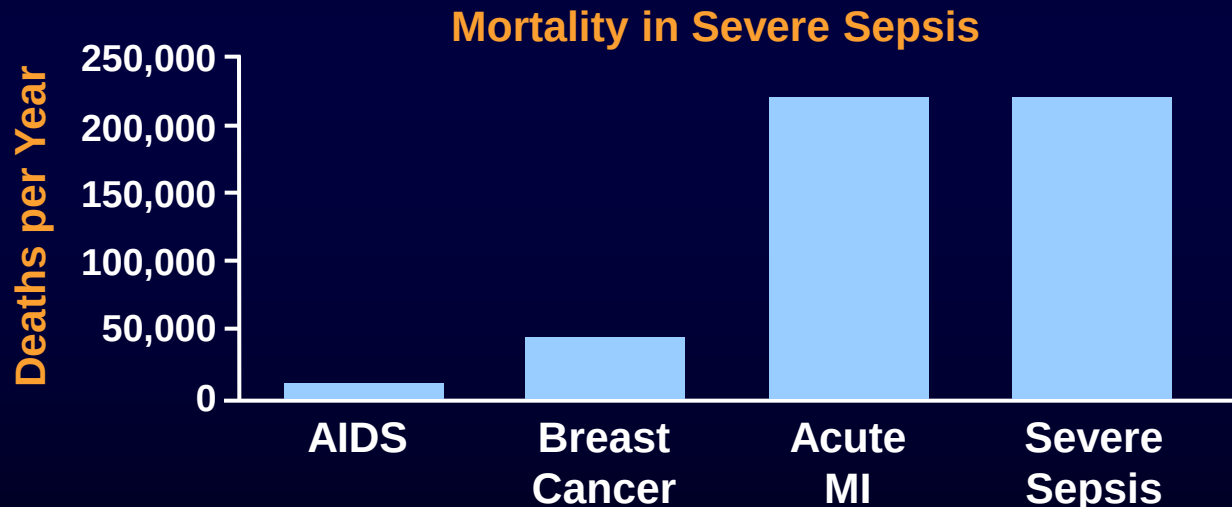


Sepsis research receives the lowest funding

Sepsis is Common & Lethal

- Incidence

- 750,000 severe sepsis and septic shock/year
- 215,000 deaths / year
- #1 cause of non-cardiac ICU death
- #11 cause of overall death



Martin GS et al. *New Engl J Med*. 2003;348:1546-54.

SEER Cancer Statistics Review. *National Cancer Institute*. www.cancer.gov. 2007.

HIV/AIDS Surveillance Report. *Centers for Disease Control*. 2001;11.

Incidence & Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. *NHLBI, NIH*. 2006.

Sepsis en España

(Esteban 2007, Blanco 2008)

- Sepsis: 367 casos/100.000 habitantes/año
- Sepsis grave : 104 casos/100.000 h/año
- Sepsis en UCI: 25 – 44 cases /100.000 h/año
 - Principal diagnóstico al ingreso en UCI
 - Estancia en UCI prolongada (media 24 dias).
 - SDMO al ingreso: 78%
 - Mortalidad en UCI: 42.8%
 - Mortalidad en Hospital: 54,3%

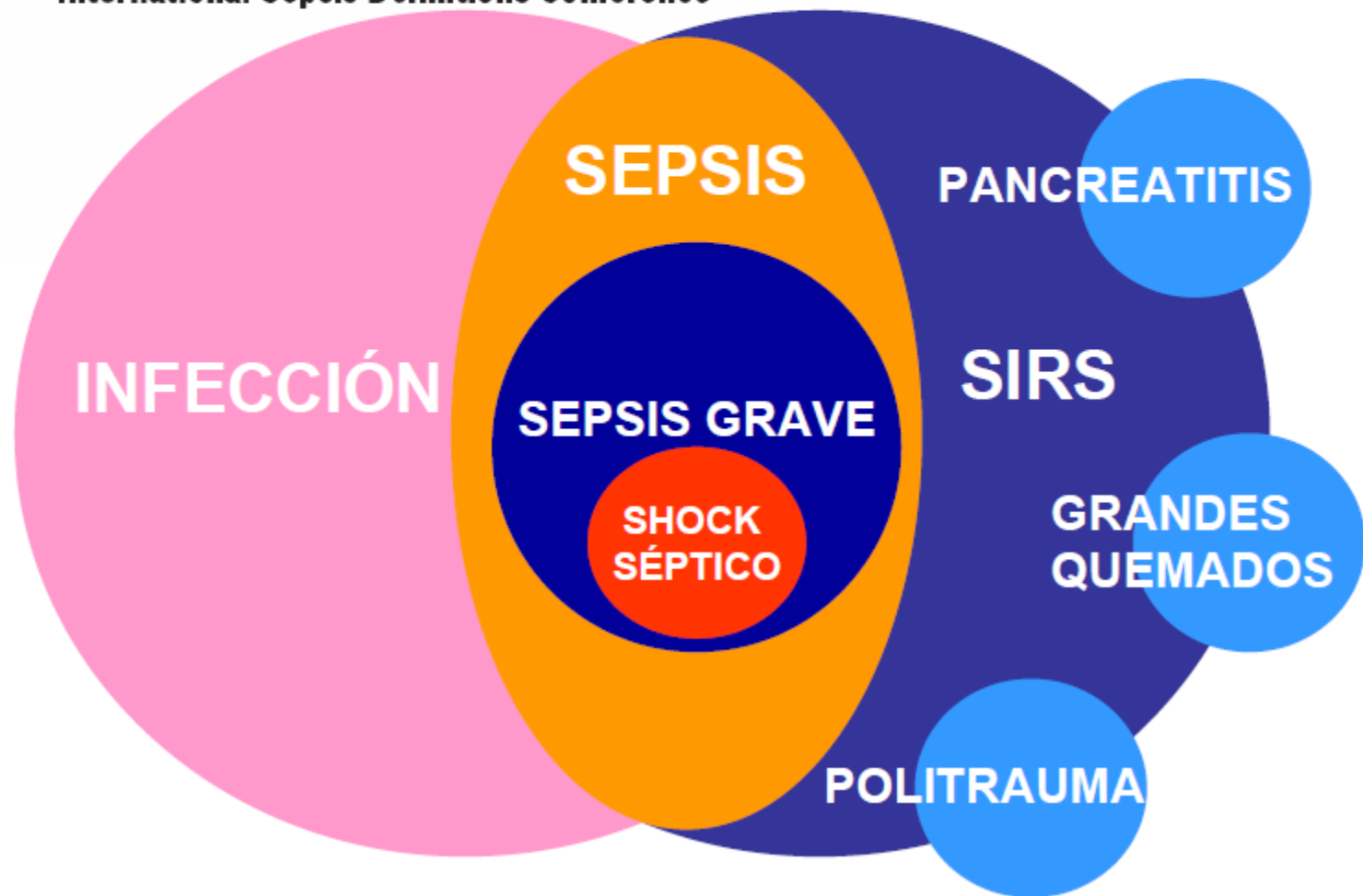
Definiciones

Intensive Care Med (2003) 29:530–538
DOI 10.1007/s00134-003-1662-x

EXPERT PANEL

Mitchell M. Levy
Mitchell P. Fink
John C. Marshall
Edward Abraham
Derek Angus
Deborah Cook
Jonathan Cohen
Steven M. Opal
Jean-Louis Vincent
Graham Ramsay
for the International Sepsis
Definitions Conference

**2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS
International Sepsis Definitions Conference**



Epidemiology of SIRS & Sepsis Progression

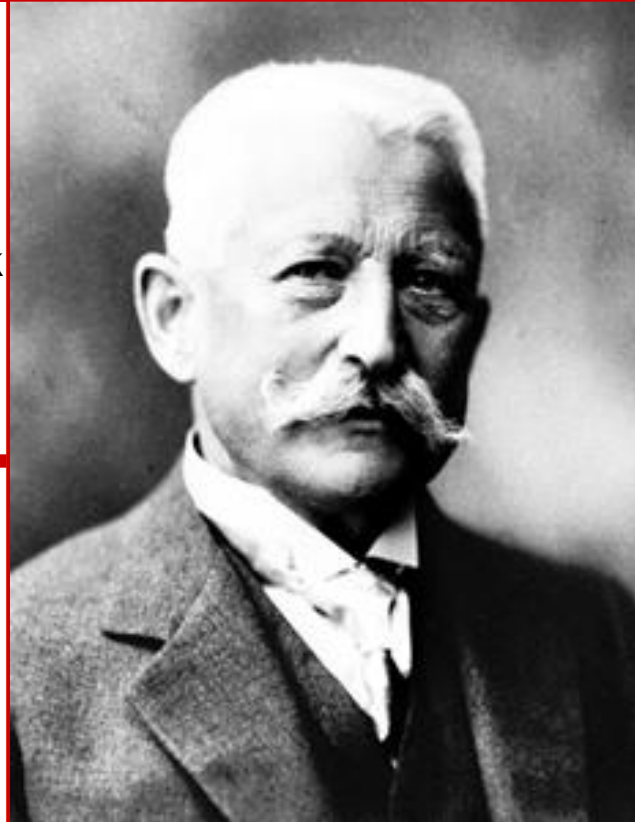
- SIRS prevalent in ~ 33% of hospitalized patients, 50% of MICU patients, & 80% of surgical ICU patients.
- About 1/3rd of SIRS patients have or evolve to sepsis.
- Sepsis develops in 25% ICU patients (10% bacteremic).
- Sepsis progresses to severe sepsis > 50% ICU cases.
- 25% of severe sepsis patients have shock.
- Graded mortality:



SIRS	10%
Sepsis	20%
Severe Sepsis	20-40%
Septic Shock	40-60%

1892

- Richard Pfeiffer identificó la “endotoxina” que producía el shock séptico “in vivo”, distinguiéndola de las toxinas producidas en los cultivos bacterianos “in vitro”.



1928

- Sir Alexander Fleming descubre la penicilina.



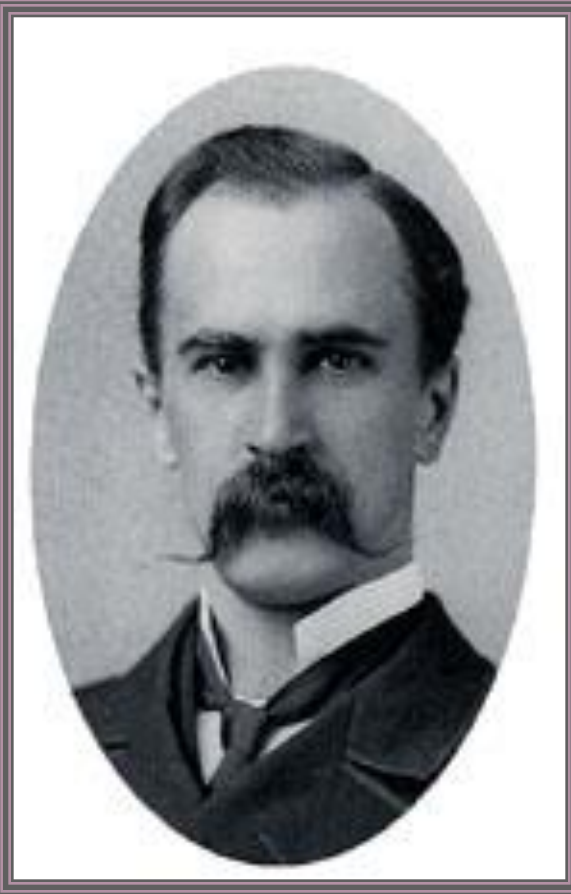
1943

- Primera utilización clínica de la Penicilina desarrollada por Howard W. Florey y Ernst B. Chain en Inglaterra.



● *“Salvo en casos excepcionales, parece que el paciente muera por la respuesta de su cuerpo a la infección más que por la propia infección.”*

Sir William Osler
“The Evolution of Modern Medicine”



Infección= Enfermedad producida por la entrada de gérmenes en el organismo humano

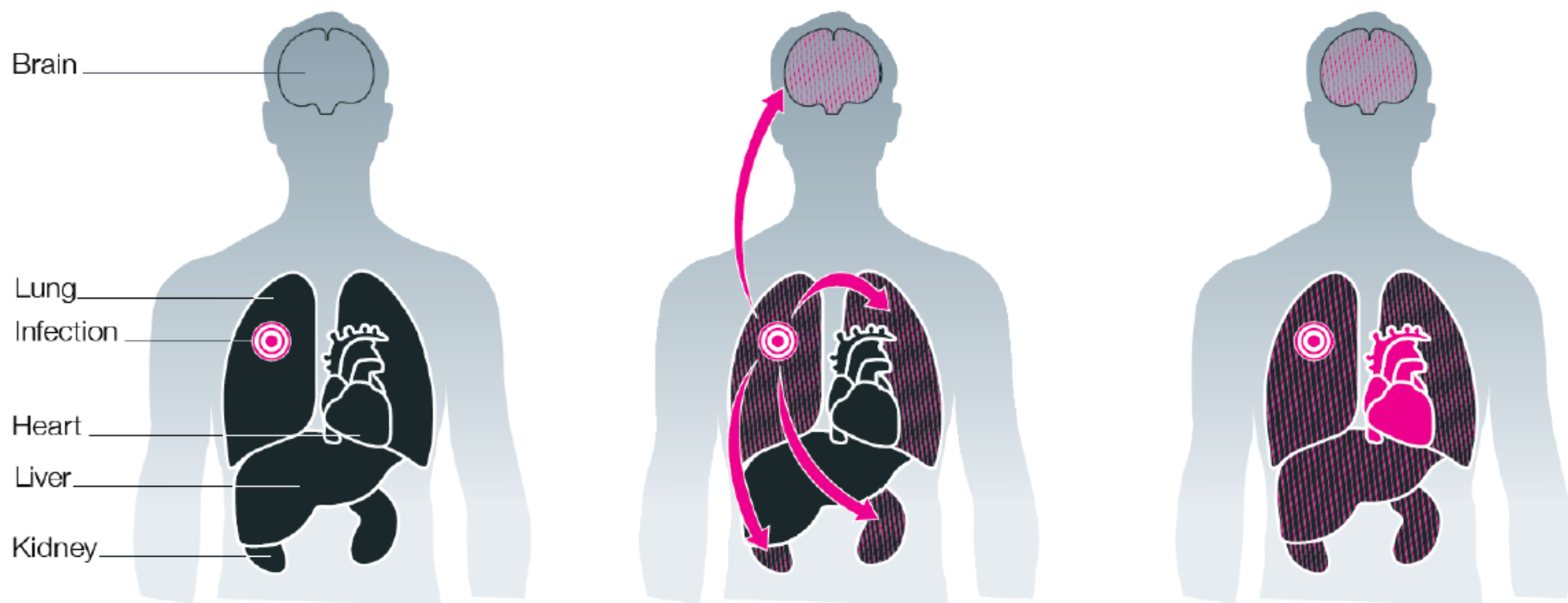
Sepsis = Infección + respuesta del organismo

SEPSIS

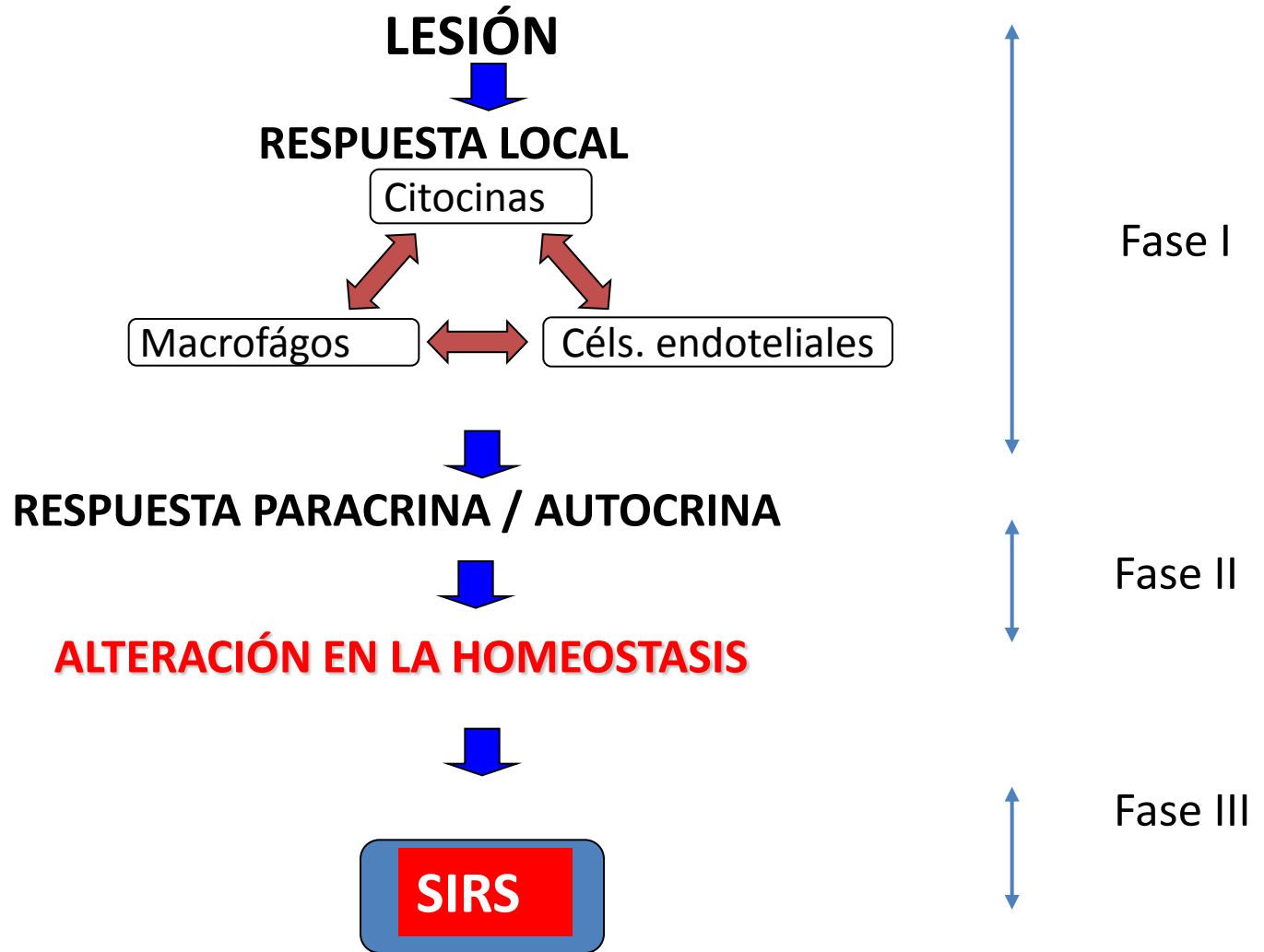


La SEPSIS aparece cuando la respuesta del cuerpo a una infección lesiona sus propios tejidos y órganos.

Puede conducir al shock, fallo multiorgánico y muerte, especialmente si no se reconoce y trata precozmente



Cascada de Agresión



Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica . Definición

Presencia de dos o más de los siguientes:

- Fiebre mayor de 38º C o hipotermia menor de 36º C (temperatura central)
- Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm)
- Taquipnea (más de 20 rpm, o paCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica
- Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³, o más del 10% de cayados)

AGRESIÓN



RESPUESTA LOCAL

Citocinas



Macrofagos



Cels. Endoteliales



RESPUESTA PARACRINA / AUTOCRINA



ALTERACIÓN EN LA HOMEOSTASIS



SIRS

Fase I

Fase II

Fase III

Endocrino

Cerebro

Hematológico

Higado

Corazón

GI

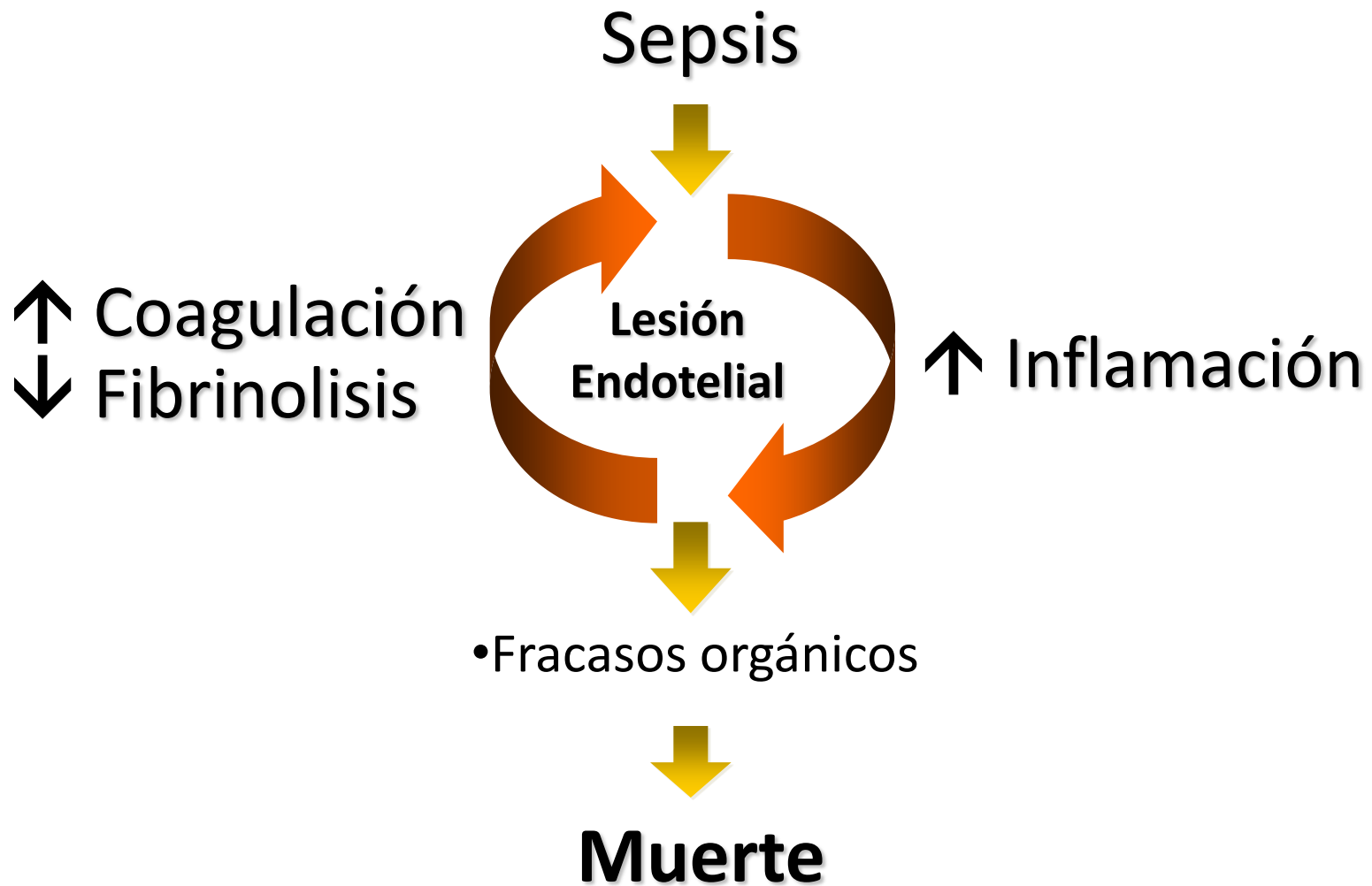
Pulmon

Metabolico

Renal

MOD/MOF

Fisiopatología de la sepsis

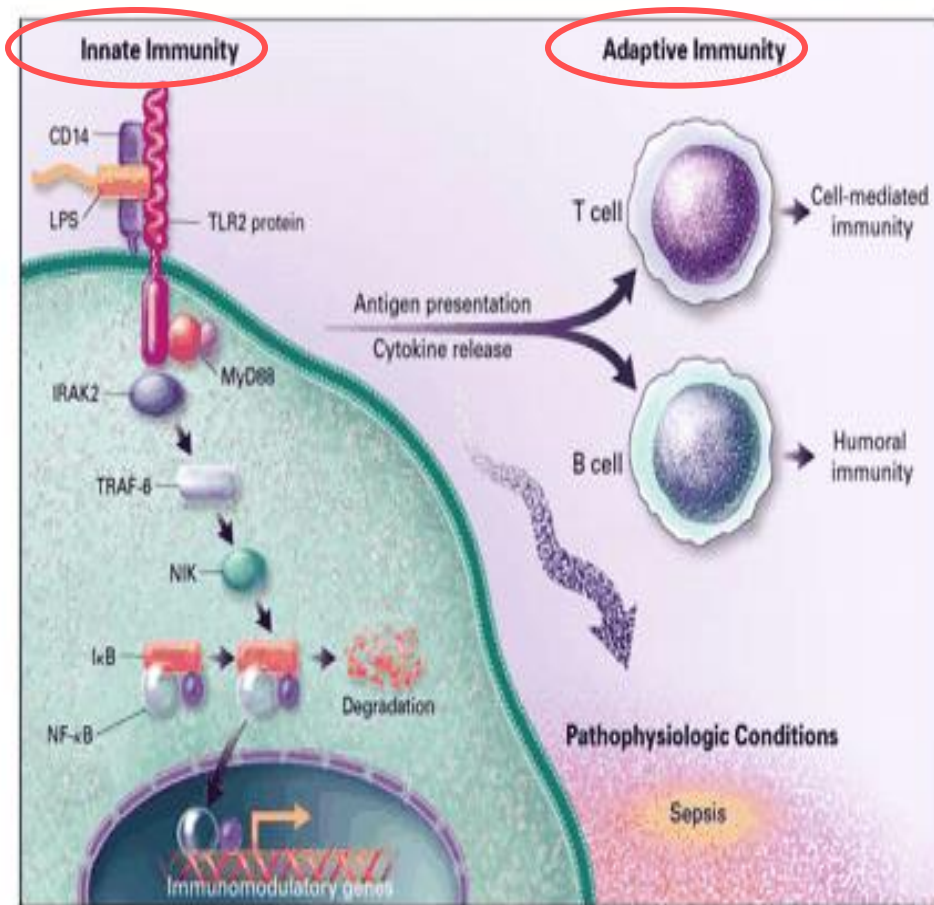


Células responsables de la inflamación:

- CÉLULAS DEL SMF:
 - * Monocitos
 - * Macrófagos
- LEUCOCITOS:
 - * Polimorfonucleares
 - * Linfocitos T y B, NK
- CÉLULAS ENDOTELIALES, PLAQUETAS

Tipos de moléculas asociadas a patógenos, procedencia y receptores

Molécula	Origen microbiano	Receptor
LPS	Pared del Gram -	TLR4,CD14,TREM-1,receptor de integrina $\beta 2$
Ac Lipoteicoico	Pared del Gram +	TLR2
Mananos	Pared del hongo	Receptor de mananosa, proteínas fijadoras de manano
Peptidoglicano	Pared bacteriana	TLR2, PGRP
Zimosan	Hongos	TLR2, TLR6
Lipoproteínas	Pared bacteriana	TLR2
Desconocido	Compuesto de superficie en la <i>Neisseria</i>	TLR1, TLR2
Flagelos	Bacterias	TLR5
RNA	RNA Viral	TLR3



Respuesta innata:

La más precoz. Entre los PAMP microbianos y sus receptores celulares TLR (*toll-like receptors*) correspondientes.

Condiciona la producción de las *citoquinas*.

Respuesta adaptativa:

Los microorganismos estimulan la respuesta humoral específica y la celular adaptativa amplificando la respuesta innata:

Linfocitos T: Tipo 1 (Th1) segregan citoquinas proinflamatorias,
Tipo 2 (Th2) segregan citoquinas antiinflamatorias

Linfocitos B: producen inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos facilitando su presentación a las células NK y neutrófilos para su destrucción.

El sistema inmunitario trabaja con elementos celulares que interactúan entre sí utilizando mediadores y receptores químicos.

Para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz es necesaria la participación de citocinas con función fundamentalmente proinflamatoria:

TNF- α , IL-1 β , IL-12, IFN- γ , IL-6

Acciones de las citoquinas proinflamatorias

- ✓ Activación de : neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales
- ✓ Activación de las cascadas proteicas plasmáticas: coagulación, fibrinólisis, complemento y calicreína-quinina;
- ✓ Activación de mediadores lipídicos: eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico) y Factor activador de plaquetas (PAF)
- ✓ Activación de radicales de oxígeno y óxido nítrico

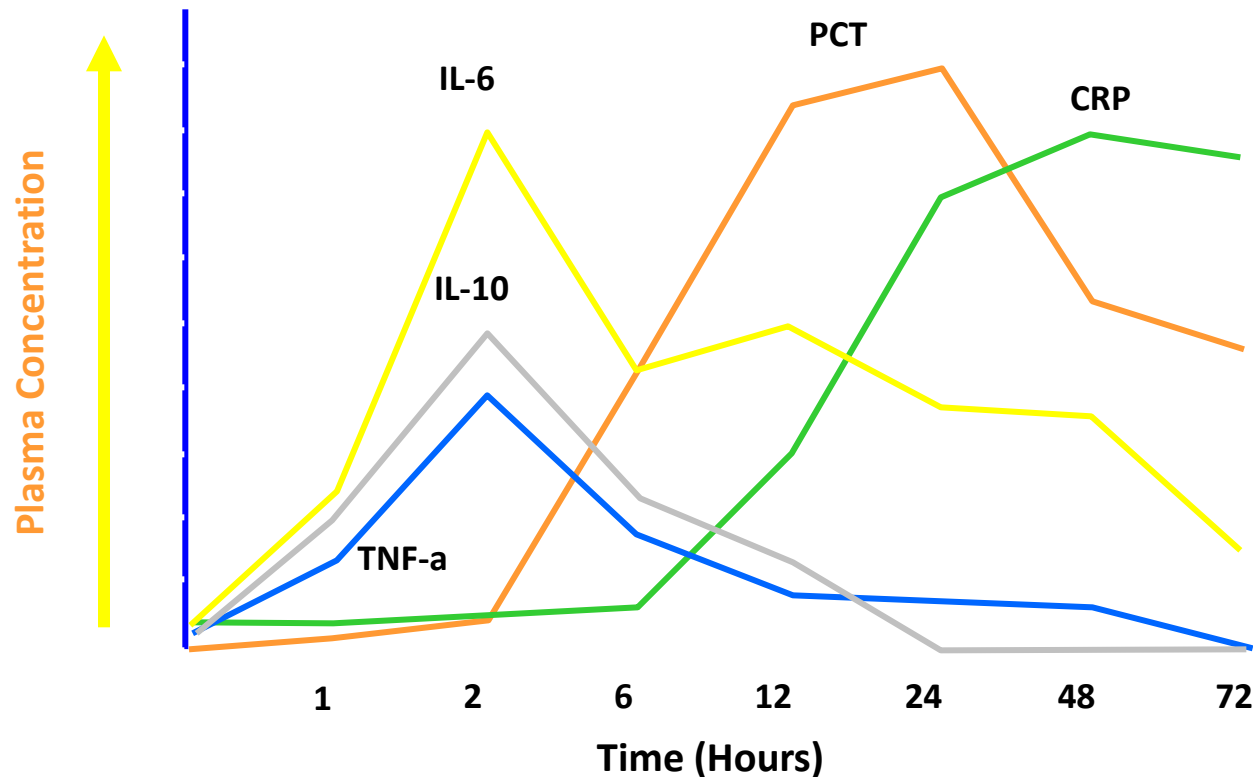
Mediadores primarios de la inflamación: *CITOQUINAS: inflamatorias*

Citoquinas Inflamatorias:

Producidas por: macrófagos, neutrófilos, linfocito Th1

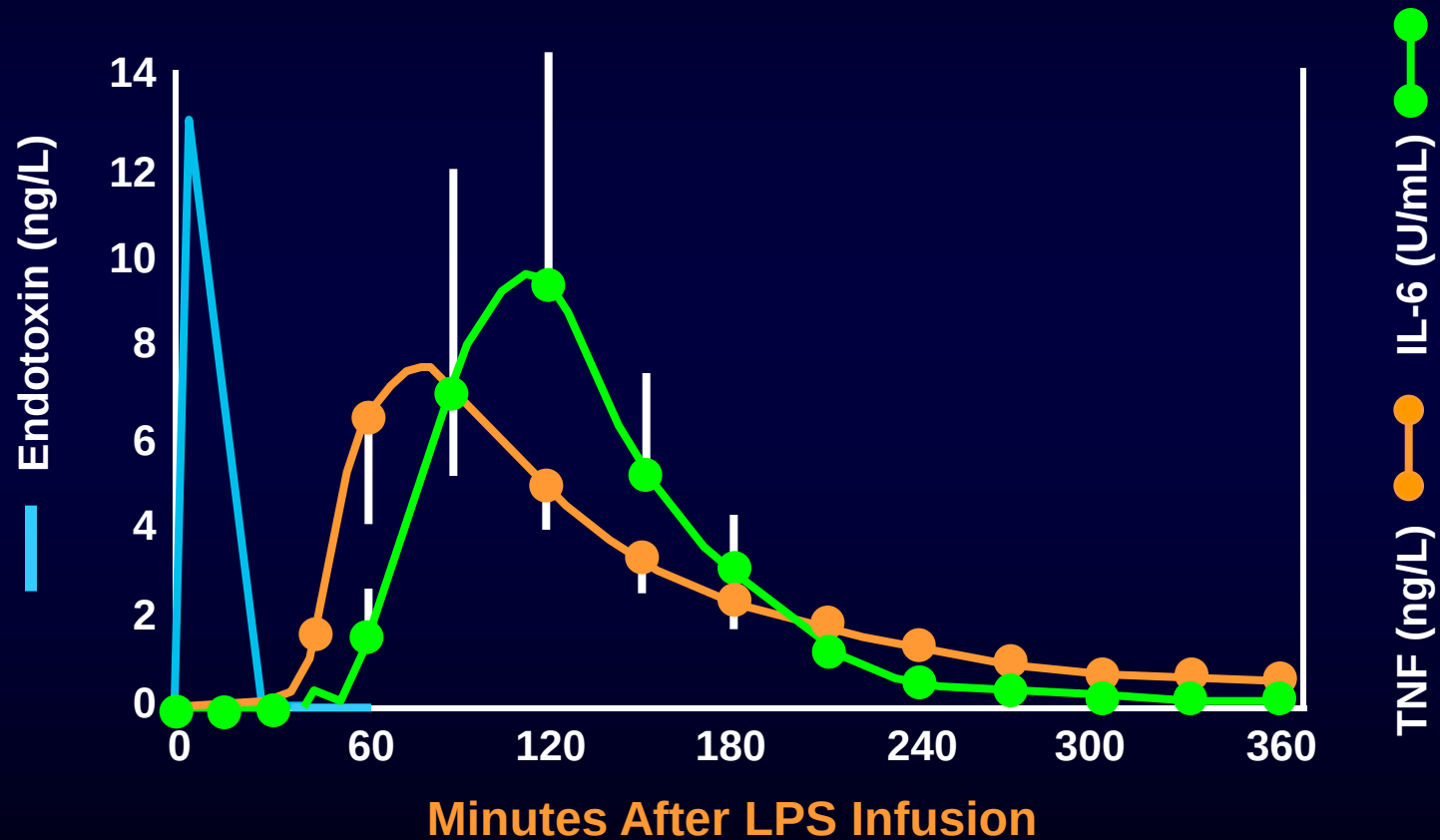
- ❖ **TNF α , IFN- γ** , G-CSF , GM-CSF
- ❖ **IL-1 β , IL-6, IL-12**, IL-18, IL-2, IL-15, LIF
- ❖ Oxido nítrico sintetasa, Ciclooxygenasa 2.

Time Course of Cytokine, Acute-Phase Reactant (C-Reactive Protein) and Procalcitonin After Bacterial Challenge



- Relatively to measure in serum and plasma - stable *in vivo* and *in vitro*

Systemic Activation of Cytokine-Mediated Inflammation in Sepsis



Adapted from: van Deventer SJ et al. *Blood*. 1990;76:2520-6.

Mediadores secundarios de la inflamación

MEDIADORES LIPÍDICOS:

❑ Metabolitos del ác. araquidónico:

- Prostaglandinas: PGE2, PGE4, PGD2, PGF2
- Tromboxanos: TXA2, TXB2
- Leucotrienos: B4, C4, D4

❑ PAF

RLO (Neutrófilo) :

- Anión superóxido: O₂⁻
- Peróxido de Hidrógeno: H₂O₂
- Radical hidroxílico: HO

NO, MOLÉCULAS DE ADHESIÓN (Endotelio) :

- Selectinas (ELAM-1), Integrinas (CD-11, CD-18),
Inmunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2)

PROTEINASAS:

- Elastasa, Colagenasa, Catepsinasa, 1-PA, etc.

Respuesta antiinflamatoria

- *Comienza después que la respuesta inflamatoria pero dura mucho más en el tiempo.*
- *Los mismos estímulos que desencadenan la respuesta inflamatoria provocan la liberación de mediadores antiinflamatorios.*

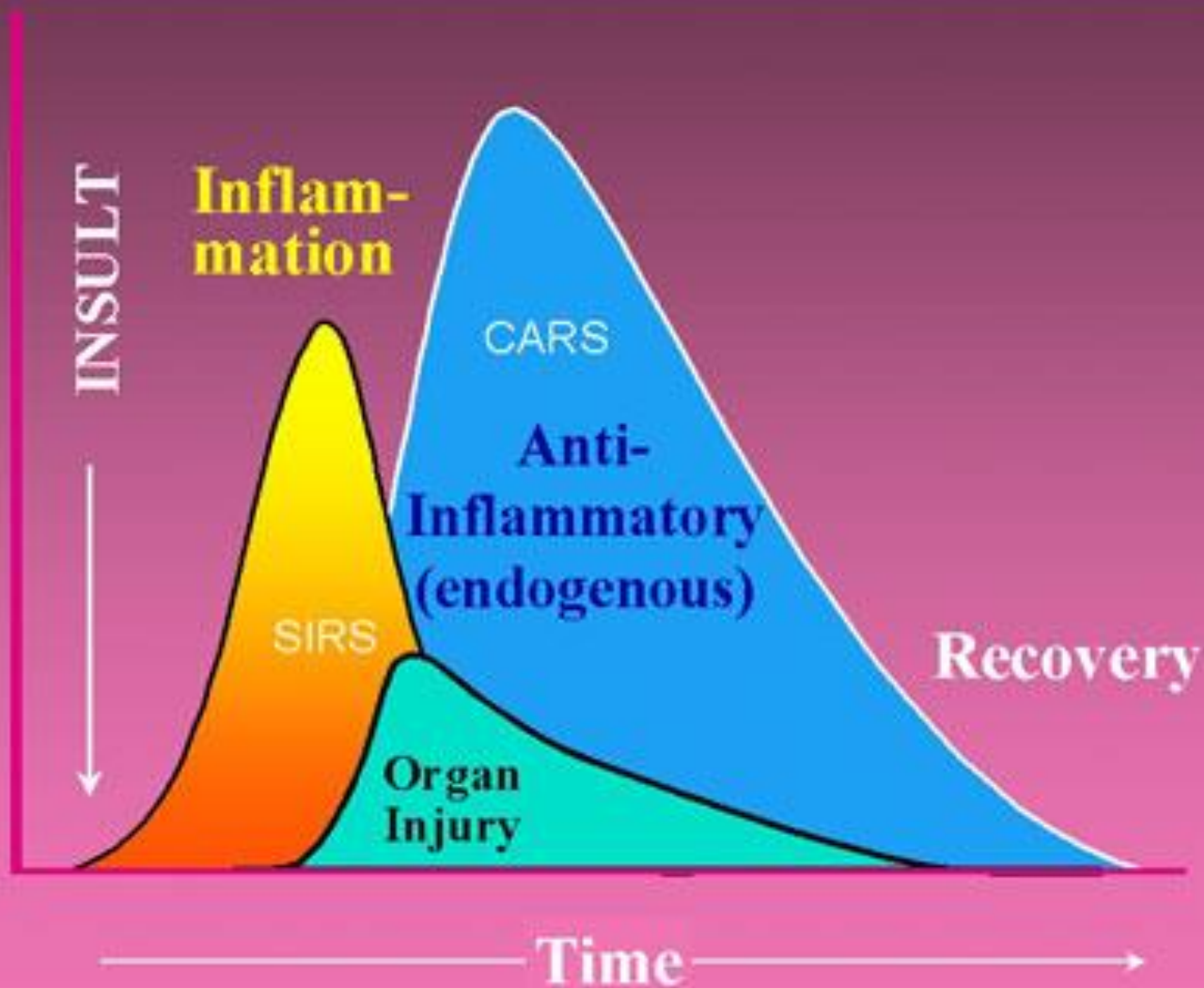
- ❖ Interleuquinas : IL-4,IL-6,**IL-10**,IL-11y IL-13
- ❖ Factor transformador del crecimiento beta (TGF- β)
- ❖ Antagonistas del receptor de la IL-1 (IL-1ra)
- ❖ Receptores solubles del TNF: sTNFR-I, sTNFR-II

❖ Receptores específicos de la IL-1, TNF y la IL-18 que se comportan como inhibidores de sus respectivas citoquinas inflamatorias.

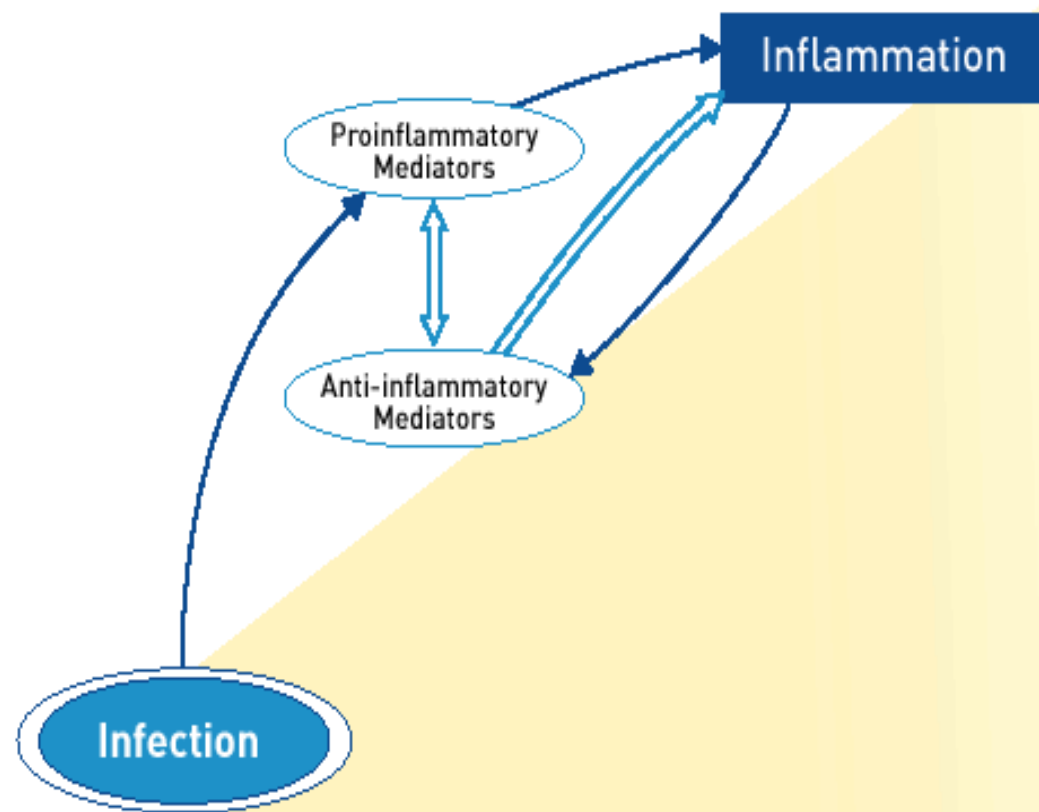


Disease Overview:

The Dynamic Nature of Sepsis



A Network of Cascading Events



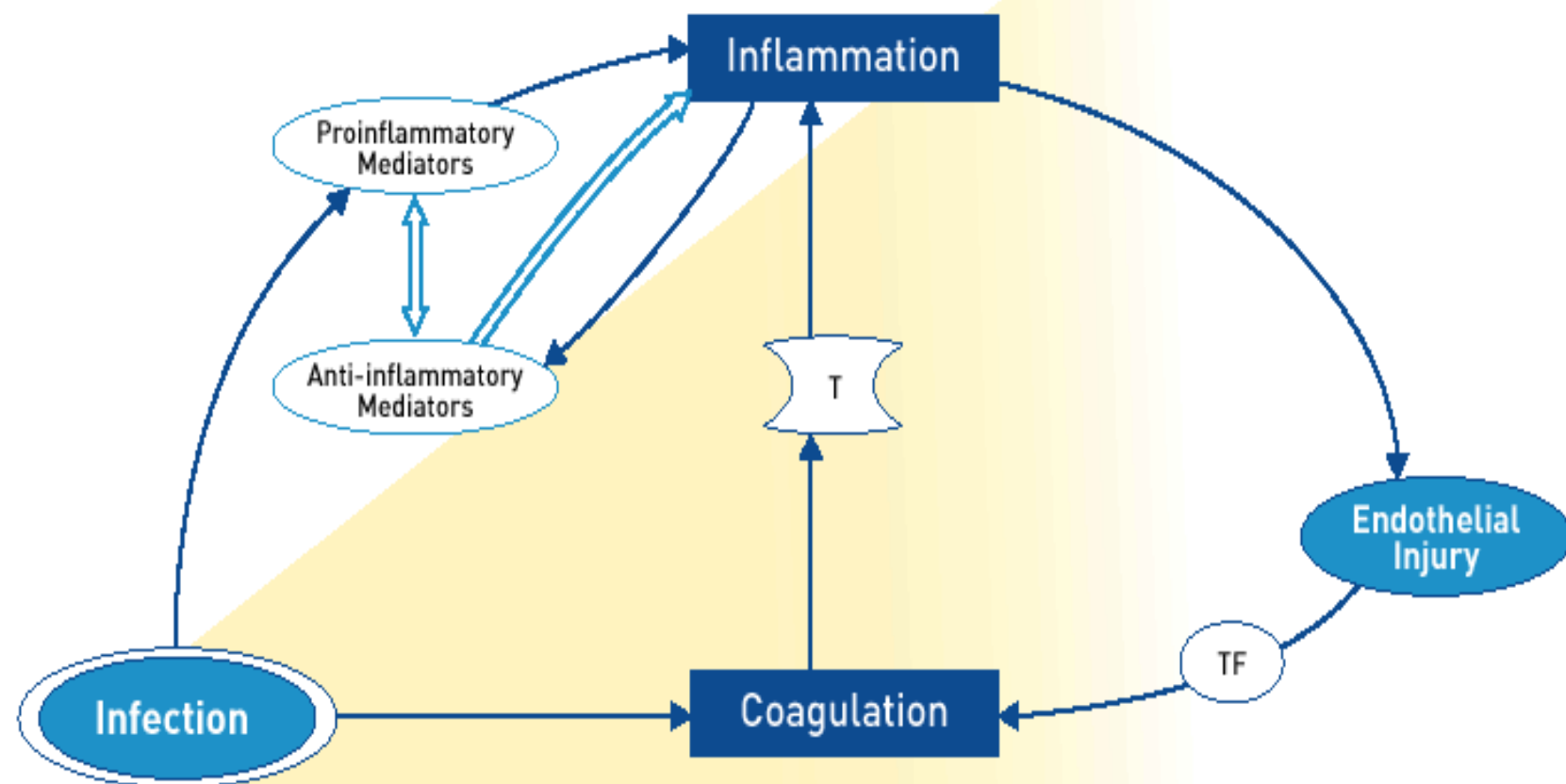
Inhibits

Stimulates

Activates

T Thrombin
TF Tissue Factor
TM Thrombomodulin
PAI-1 Plasminogen Activator Inhibitor 1
t-PA Tissue-type Plasminogen Activator
TAFI Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

A Network of Cascading Events



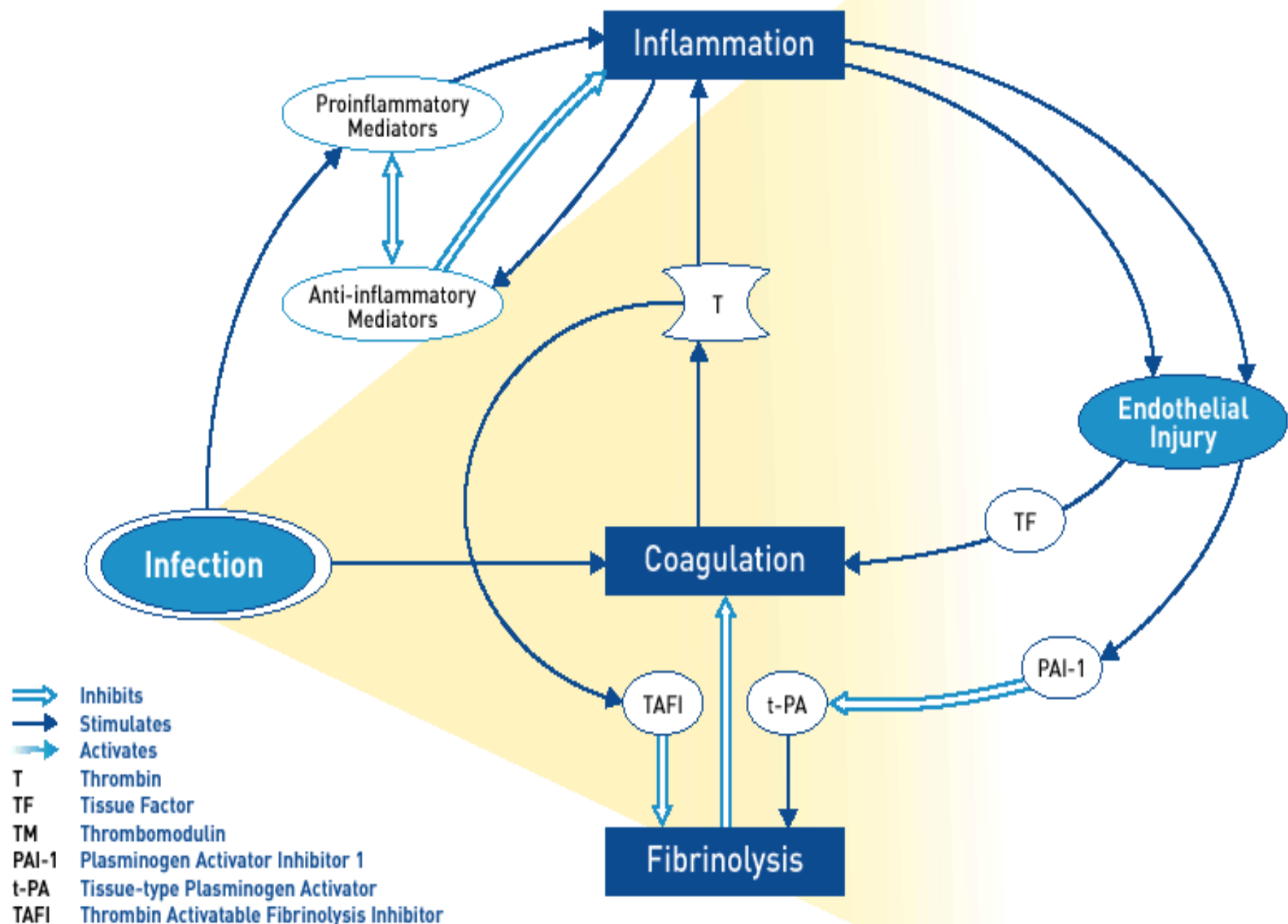
Inhibits

Stimulates

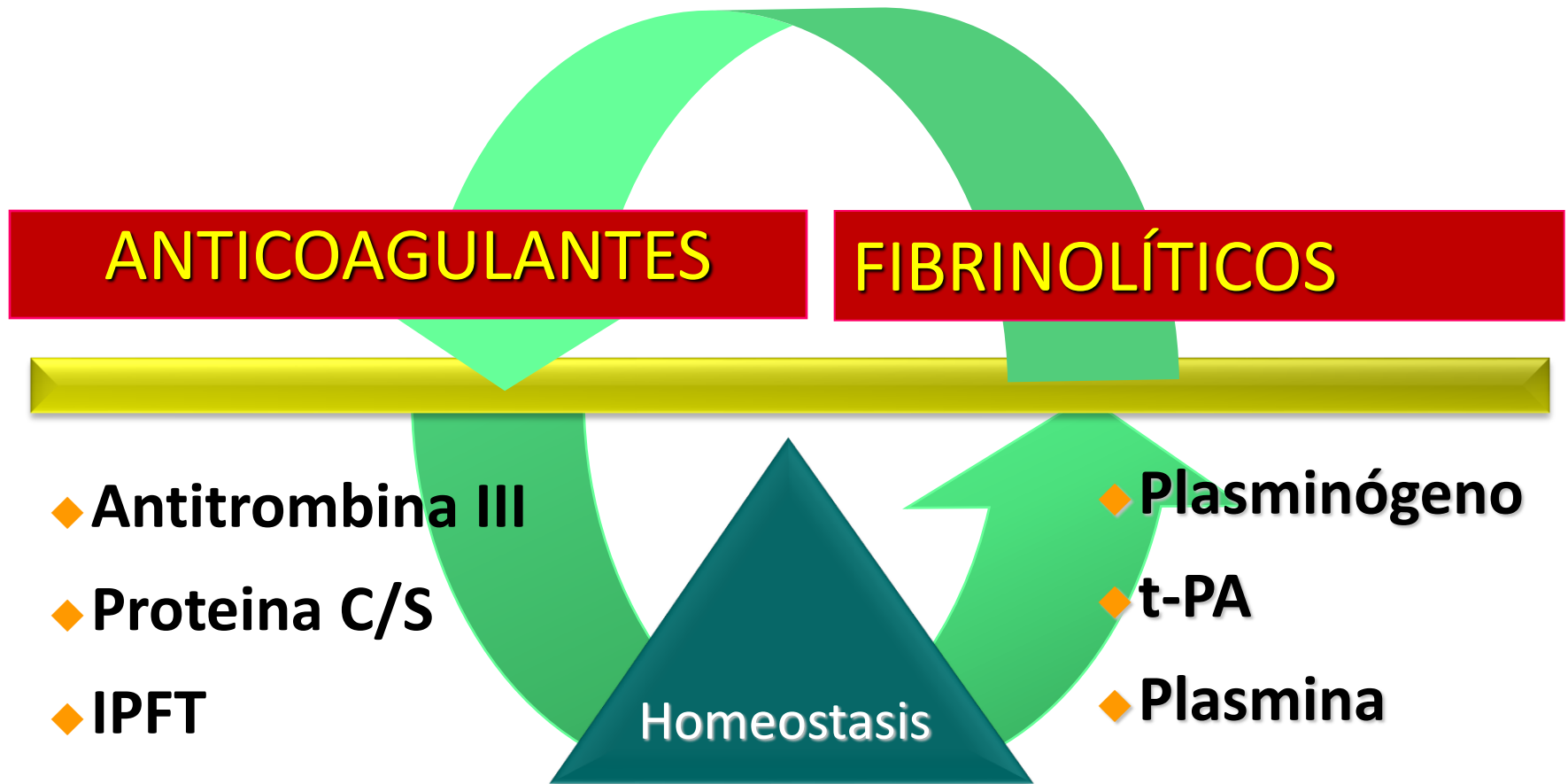
Activates

T Thrombin
TF Tissue Factor
TM Thrombomodulin
PAI-1 Plasminogen Activator Inhibitor 1
t-PA Tissue-type Plasminogen Activator
TAFI Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

A Network of Cascading Events

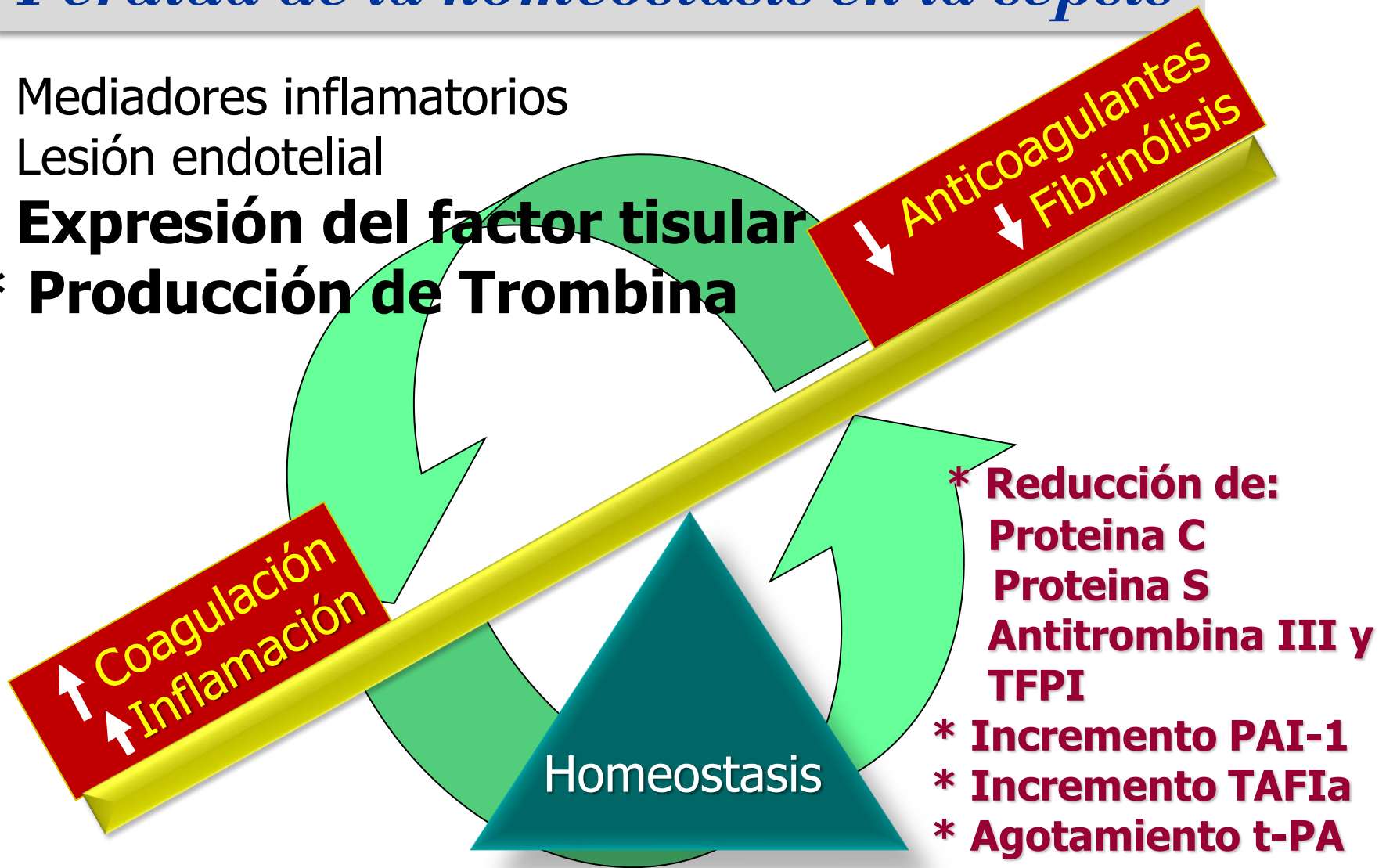


Responsables plasmáticos del mantenimiento de la Homeostasis



Pérdida de la homeostasis en la sepsis

- * Mediadores inflamatorios
- * Lesión endotelial
- * **Expresión del factor tisular**
- * **Producción de Trombina**



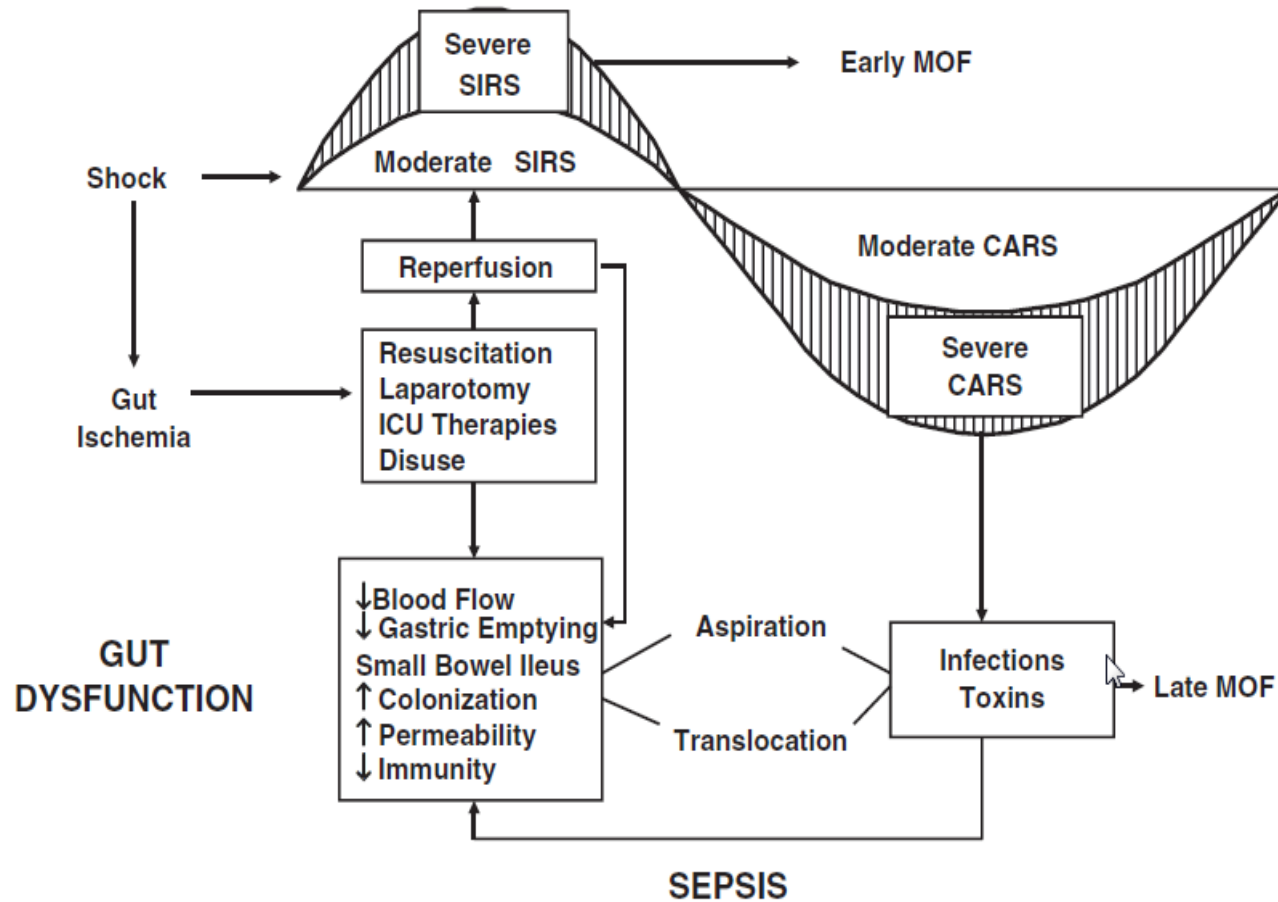
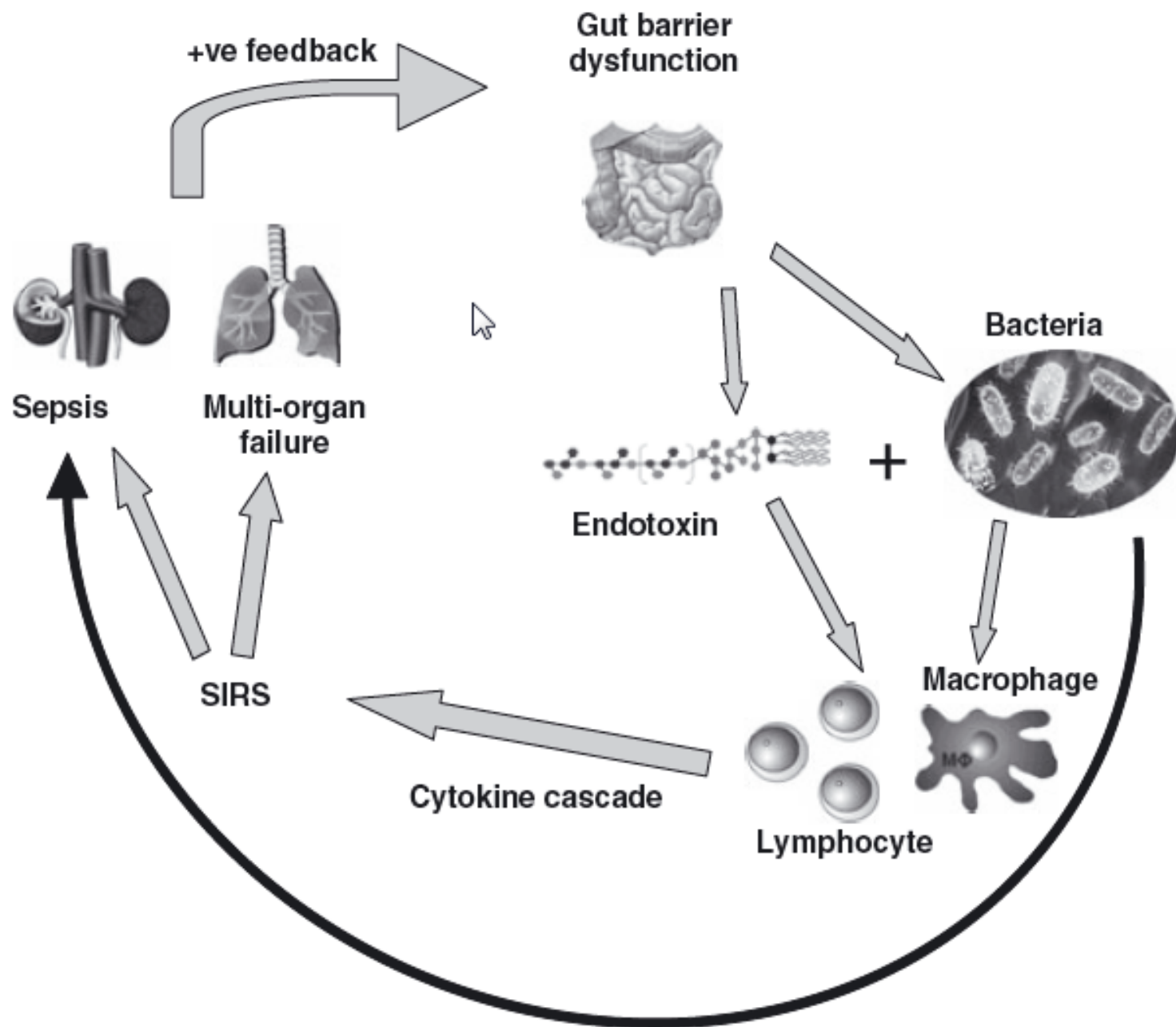
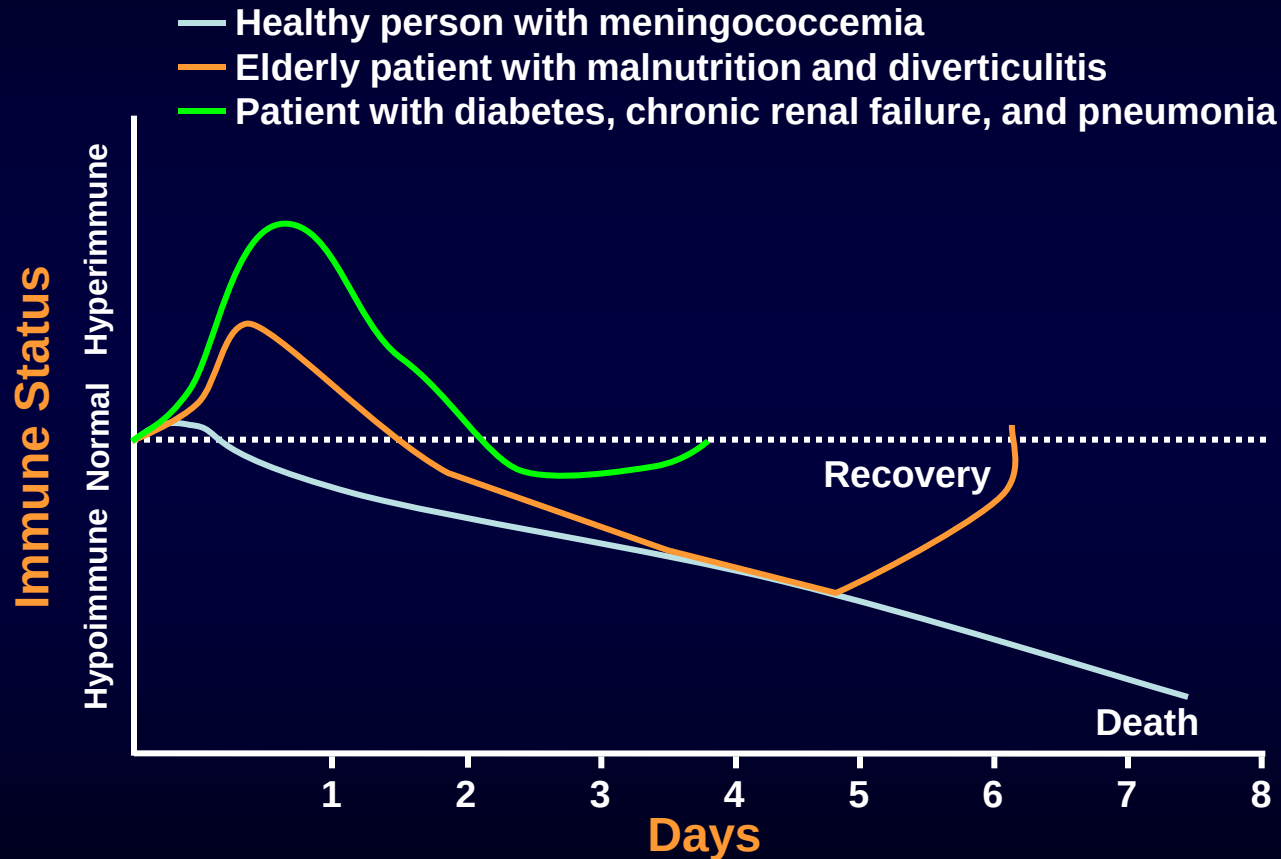


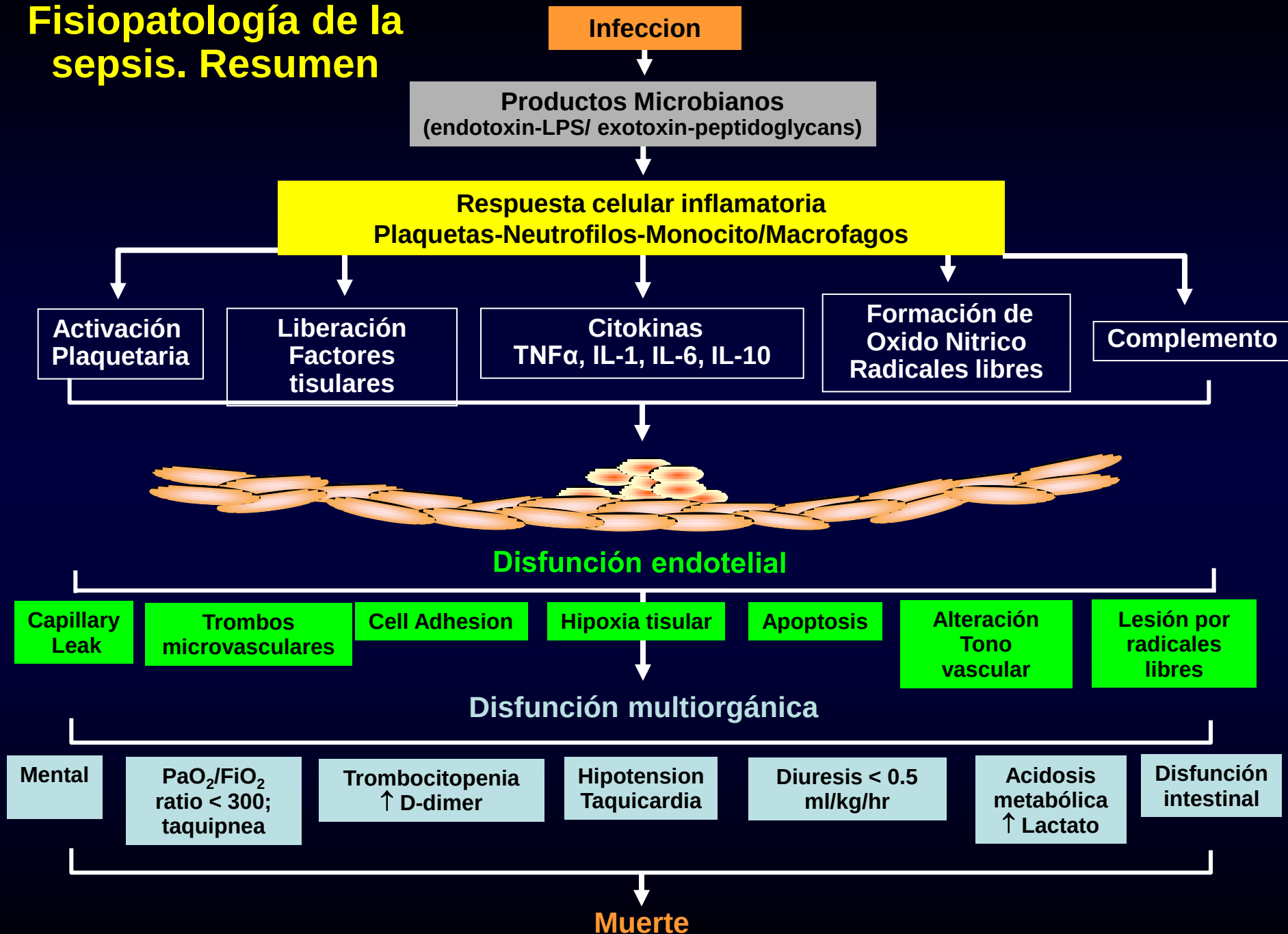
Figure 4. The gut is the instigator and victim of multiple organ failure (MOF). SIRS, systemic inflammatory response syndrome; ICU, intensive care unit; CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome.



Immunologic Response of 3 Hypothetical Patients With Sepsis



Fisiopatología de la sepsis. Resumen



Piensa en Sepsis

Ante la sospecha de infección y...

dos o más de los siguientes criterios:

- Hipertemia $>38^{\circ}$ Hipotermia $<36^{\circ}$
- Taquicardia >90 lmp
- Taquipnea >20 rpm
- Leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$ ó $<4000/\text{mm}^3$
- Alteración aguda del Estado Mental



...Y una de las Disfunciones Orgánicas:



- Hipotensión PA sistólica $< 90\text{mmHg}$
- Oliguria $< 0,5\text{ml/kg/h}$ más de 2 horas
- Saturación $\text{SpO}_2 < 90\%$

¡La Sepsis MATA!

Consulta protocolo asistencial del tratamiento de la sepsis grave, para completar el abordaje precoz de esta enfermedad.

Edu-Sepsis®

Semicyuc
LOS PROFESIONALES DEL CUIDADO CRÍTICO