

PROSTAGLANDINAS Y SEPTICEMIA*

Ricardo Boza**

Key Word Index: Prostaglandinas, septicemia, bacterial endotoxins.

RESUMEN

La septicemia y el shock séptico producen altas tasas de mortalidad intrahospitalaria.

La fisiopatología y cambios bioquímicos observados en esas entidades han sido ampliamente estudiados en los últimos años.

En el presente trabajo, se realiza una revisión y discusión generales sobre el papel del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gram negativas y los diferentes mediadores bioquímicos, principalmente, el de las prostaglandinas (PGs), en los cambios fisiopatológicos y metabólicos de la septicemia, lo cual ayudará a comprender mejor esta patología y a utilizar tratamientos más racionales para mejorar la sobrevivencia de los pacientes. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(4):251-258].

INTRODUCCION

La septicemia (presencia de microorganismos patógenos en la sangre asociada a un cuadro clínico definido), continúa siendo un problema médico importante (13, 26, 29). A pesar del uso de nuevos agentes antimicrobianos y de los avances en el tratamiento quirúrgico y en la atención intrahospitalaria (unidades de cuidado intensivo), la mortalidad sigue siendo alta (29, 31). Los hongos, protozoarios, virus y bacterias pueden producir septicemia. Sin embargo, estos últimos microorganismos son los que con mayor frecuencia se aíslan de los pacientes con este cuadro clínico (15).

De las bacterias patógenas para el hombre, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp*, los bacilos gramnegativos facultativos y las bacterias anaerobias, son las más comúnmente involucradas (26, 29).

La bacteremia por bacilos gramnegativos facultativos, es la de mayor mortalidad y ha sido la que ha llamado más la atención de los investiga-

dores, tanto desde el punto de vista clínico (10, 11, 13, 15) como bacteriológico (3, 17, 19). Las manifestaciones clínicas de esta entidad son variadas, ya que son múltiples los órganos que se afectan (26). Además, son dinámicas: evolucionan desde un estado febril hasta el "shock", pasando por una amplia gama de síntomas y signos que incluyen alteraciones hemodinámicas, cutáneas, hepáticas, de la coagulación y otras (13, 15, 31). Se ha hecho una clasificación práctica de los estadios evolutivos de la septicemia, con base en los cambios hemodinámicos y en los trastornos del metabolismo ácido-base (5, 16) (Cuadro 1).

Se ha responsabilizado a la endotoxina de los cambios fisiopatológicos observados en esta entidad (11); sin embargo a partir de los trabajos de Greisman y Hornick en la década de los 60 (10), se empieza a variar este concepto. Estos autores, trabajando con pacientes con fiebre tifoidea o tularemia, demostraron que la endotoxina no inducía tolerancia y no era la responsable directa de la fiebre y la toxemia en esos pacientes. De aquí surgió la interrogante: si no es la endotoxina la principal responsable de los cambios fisiopatológicos observados en la septicemia, ¿cuál o cuáles sustancias actúan como mediadores en este fenómeno? Es probable que aún no exista una respuesta completamente satisfactoria. Sin embargo, en los últimos diez años se ha avanzado mucho en esa búsqueda. El objetivo principal del presente trabajo, es revisar la interrelación huésped-parásito que se establece en las infecciones bacterianas, principalmente por bacilos gramnegativos facultativos, haciendo énfasis en el papel mediador de las prostaglandinas en esos procesos.

La Endotoxina:

La pared de las bacterias es la primera estructura que entra en contacto con los mecanismos de defensa del huésped. Es lógico suponer que deba tener algún papel en la iniciación del proceso infeccioso (3). Se ha demostrado (17, 18, 21, 30) que la interacción de la pared bacteriana o sus componentes con células específicas y elementos humorales del huésped, determinan la naturaleza de la respuesta de éste. La estructura físico-química de la pared de las

* Parte de este trabajo fue presentado en el I Curso de Actualización de Enfermedades Infecciosas en Medicina General, llevado a cabo en Febrero de 1984 en San José, Costa Rica.

** Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, Apartado 4, Tres Ríos, Costa Rica.

**CUADRO 1
ESTADOS EVOLUTIVOS DE LA SEPTICEMIA**

	PAP	RVS	FC	CM	AV	TAB
I. Sepsis	N	N	A	A	N,A	-
II. Pre-shock	A	D	A	A	D	AM
III. Shock	N,D,	D	A	A	N,A	AMyR
IV. Shock Irreversible	N,D,	A	D	D	A	AM

PAP = Presión Arterial Pulmonar
RVS = Resistencia Vascular Sistémica
FC = Frecuencia cardíaca
CM = Contractilidad Miocárdica
AV = Diferencia arterio-venosa O₂

TAB = Trastorno Acido-Básico
N = Normal
A = Aumentada
D = Disminuida
AMyR = Acidosis Metabólica y Respiratoria

bacterias gramnegativas y grampositivas es diferente. En las primeras, más del 70 por ciento de esa estructura es de ácidos teicoico y lipoteicoico y peptidoglicano (18). En las otras, la mayor parte la forman lipopolisacáridos (17, 19). El peptidoglicano es un heteropolímero macromolecular de cadenas de polisacáridos unidos a péptidos cortos. La síntesis del peptidoglicano es alterada por las penicilinas y cefalosporinas principalmente (3). Tanto esta sustancia como los ácidos teicoico y lipoteicoico, son capaces de producir el fenómeno séptico en animales de experimentación (25).

El lipopolisacárido (LPS) o endotoxina es la parte más externa de la pared. Químicamente, posee tres regiones diferentes: hidrófila (heteropolisacáridos), ácida (heteroligosacáridos) e hidrofóbica, denominada lípido A. A la vez, esta molécula es anfotérica (residuos ácidos y básicos) y antipática (regiones hidrofílica y lipofílica) (19). Esas características le dan una gran capacidad para interactuar con los diversos sistemas humorales y celulares del huésped (3, 17, 19). La inyección en animales de experimentación del LPS o del lípido A, (componente endotóxico), produce cambios fisiopatológicos más o menos definidos (revisados en 3, 4, 9, 11, 15, 17, 19, 23, 24). Se resumen algunos de ellos:

Hemodinámicos:

Hipotensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, cronotropismo positivo e inotropismo negativo.

Inmunológicos:

Activación policlonal de linfocitos B, activación de macrófagos, mitogénesis de linfocitos B, activación de células T, estimulación de células T supresoras o T auxiliares, inducción de la producción de linfocinas.

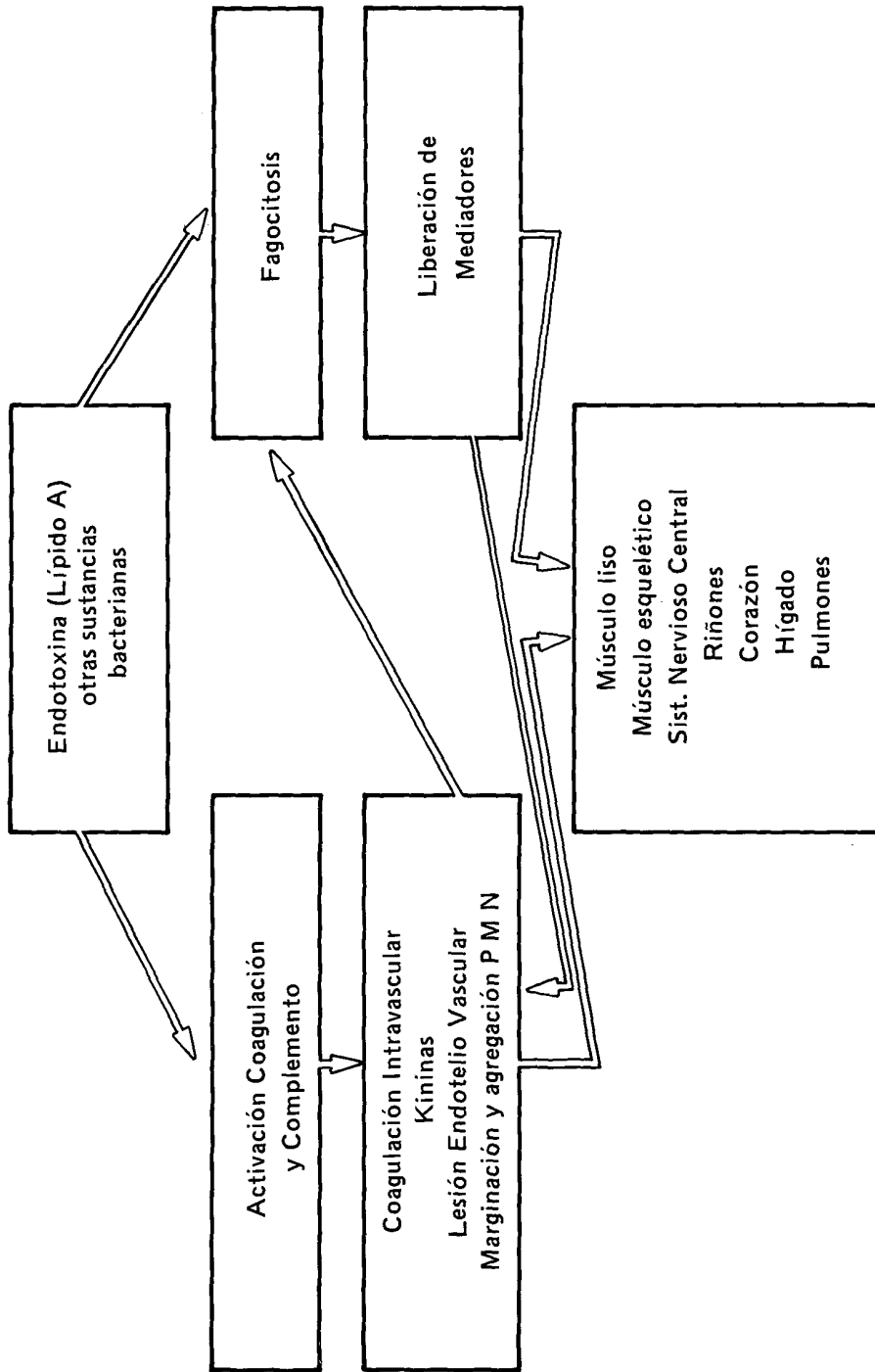
Hepáticas:

Agotamiento de las reservas de carbohidratos, inhibición de la glucogénesis. Inicialmente induce hiperglicemia seguida por marcada hipoglicemia (aumento inicial de glucogenolisis, consumo posterior por tejidos periféricos con falta hepática para compensar), aumento en el ingreso de aminoácidos, síntesis de proteínas de fase aguda.

Además, activa las cascadas del complemento y de la coagulación, produce el fenómeno de Schwartzman y la redistribución de minerales, aumenta el catabolismo muscular e induce el fenómeno febril.

Ha sido bien establecido, tanto a nivel experimental como clínico (5, 8, 11), que muchos de estos cambios no son producidos directamente por la toxina (LPS) sino a través de mediadores que se sintetizan en diversas células (macrófagos, fibroblastos y endotelios) (21) como respuesta a dicha sustancia. Estos mediadores pueden actuar tanto a nivel local como a través de la circulación, en órganos o sistemas distantes del origen de su producción (15) (Figura I).

FIG. 1 — MECANISMOS DE ACCION DE LA ENDOTOXINA BACTERIANA



Mediadores en la septicemia. Papel de las prostaglandinas (PGs).

Son múltiples las sustancias que se han propuesto como mediadores en septicemia (1, 2, 4, 5, 8, 12, 20), algunas de ellas son:

La interleucina-1, sintetizada por los linfocitos ante variados estímulos (12) está directamente relacionada con la aparición de fiebre, redistribución de minerales, catabolismo muscular, producción de proteínas de fase aguda y cambios inmunológicos observados en la septicemia (9, 24). Algunas de estas alteraciones, están a su vez "mediadas" por prostaglandinas es decir, éstas actuarán como segundos mediadores (20, 24).

Los opiáceos endógenos fueron descubiertos en el hombre hace poco más de diez años (referido en 5) y se les ha demostrado múltiples acciones fisiológicas, principalmente en la modulación del dolor, en la etiología de enfermedades mentales y el "shock" (5, 7, 27). Genéricamente se les denomina endorfinas y a las producidas en el sistema nervioso central se les conoce como encefalinas. Se producen en la hipófisis anterior, ganglios simpáticos, médula de las suprarrenales y en linfocitos (6). La β -endorfina y la HACT (hormona adrenocorticotrópica) se derivan de una misma molécula (7). Se ha demostrado que la endotoxina estimula la liberación de HACT y de β -endorfina (6, 23). En animales de experimentación, los antagonistas de las endorfinas (naloxone) bloquean el efecto hipotensor en el "shock" séptico y mejoran la sobrevida (5). Se desconocen con exactitud los mecanismos de este fenómeno. Aún más, el naloxone inhibe la secreción de HACT y β -endorfina y estabiliza la membrana de los lisosomas (7). Se ha propuesto que parte de la acción de los corticosteroides en el "shock" está relacionada con la inhibición de la liberación de β -endorfinas (5, 27). Además de estas sustancias (interleucina-1 y endorfinas), el sistema calicreína-quininas, interferón y otras linfocinas, juegan un importante papel en este complejo proceso (15).

Papel de las prostaglandinas (PGs)

Como se puntualizó anteriormente, las PGs actúan frecuentemente como segundos mediadores en la septicemia. Sin embargo, muchos de los cambios observados en esta cantidad clínica, están directamente relacionados con estas sustancias. Las primeras evidencias de la existencia de PGs, fueron obtenidas por Kurzok, Lieb, Goldblatt y Von Euler, quienes, en trabajos indepen-

dientes, observaron el efecto del semen de carnero sobre el músculo liso (referido en 28). Posteriormente, Von Euler identificó la sustancia activa como un ácido graso y la denominó prostaglandina (la vesícula seminal del carnero es el equivalente a la próstata) (22).

En las décadas de los 60 y 70, se aíslan, sintetizan y dilucidan muchas de sus acciones fisiológicas (22). La estructura molecular común de las PGs es un anillo ciclopentano con cadenas laterales de carbono. La molécula base es el ácido prostaicoico (22). Se denominan alfabéticamente de la A a la I y tromboxanos. En los últimos años se han descubierto nuevas PG5. (28) (Fig. II).

A excepción de los eritrocitos maduros, todas las células son capaces de sintetizar PGs (9). Mediante un estímulo adecuado (hormonas, antígenos diversos, complejos antígeno-anticuerpo, etc), se activa la fosfolipasa A2, que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular y libera el ácido araquidónico. Por acción de ciclooxigenasa sobre esta molécula, se producen los endoperóxidos, precursores de la PGs, (9, 28). (Fig. III).

No se conoce enteramente el papel fisiológico y fisiopatológico de estas sustancias. Su acción no es mediada por nervios, ni es inhibida por bloqueadores de neurotransmisores (20).

Se sabe que la inyección de PGs en animales de experimentación y en el hombre, provoca notables alteraciones que incluyen cambios en la contractilidad del músculo liso, cambios en el flujo sanguíneo y en la resistencia vascular así como en la agregación plaquetaria. Además, la PG5 producen algunos cambios metabólicos similares a los apuntados para el lipopolisacárido (1, 8, 22, 28). Pueden consultarse revisiones recientes más extensas sobre el tema (1, 8, 22, 28). Probablemente, la principal acción de estas sustancias es el mantenimiento de la homeostasis intracelular (28). Existen suficientes evidencias de que las PGs interactúan con los nucleótidos monofosfato de adenosina y de guanosina (AMPc y GMPc), los cuales tienen efectos opuestos sobre algunas funciones celulares (28). Se ha observado una característica similar con las PGs (por ejemplo tromboxanos: agregación plaquetaria, prostaciclina: anti-agregante plaquetario, PGE2 vasodilatación PGF vasoconstricción). Así, probablemente las PGs modulen la acción de los nucleótidos cíclicos, estimulando la síntesis de uno u otro dependiendo de la señal captada por la célula.

En animales de experimentación se ha comprobado relación estrecha entre la septicemia indu-

FIG. II — ESTRUCTURAS "BASE" (ANILLO CICLOPENTANO)
DE LAS PRINCIPALES PROSTAGLANDINAS

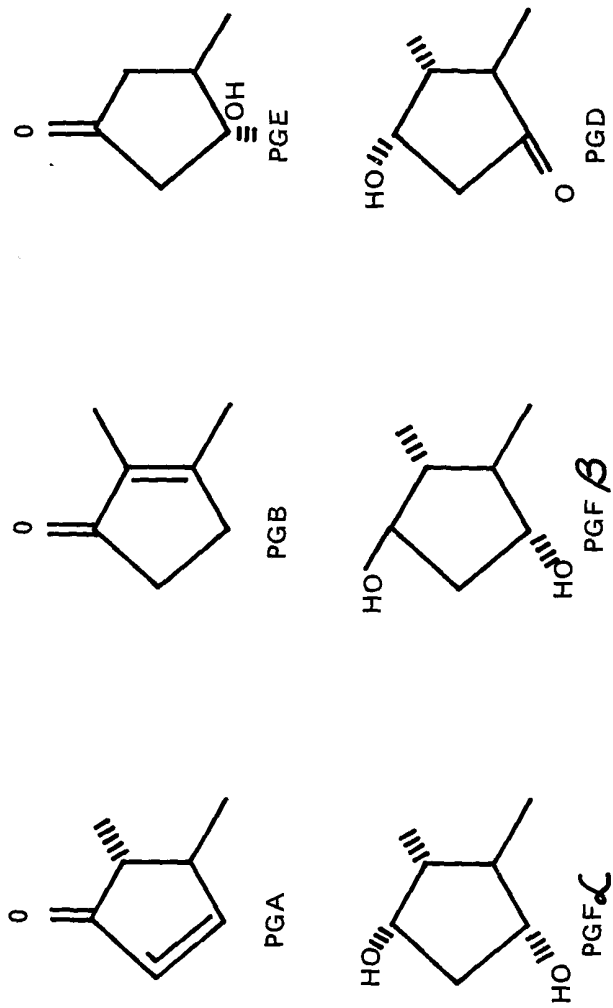
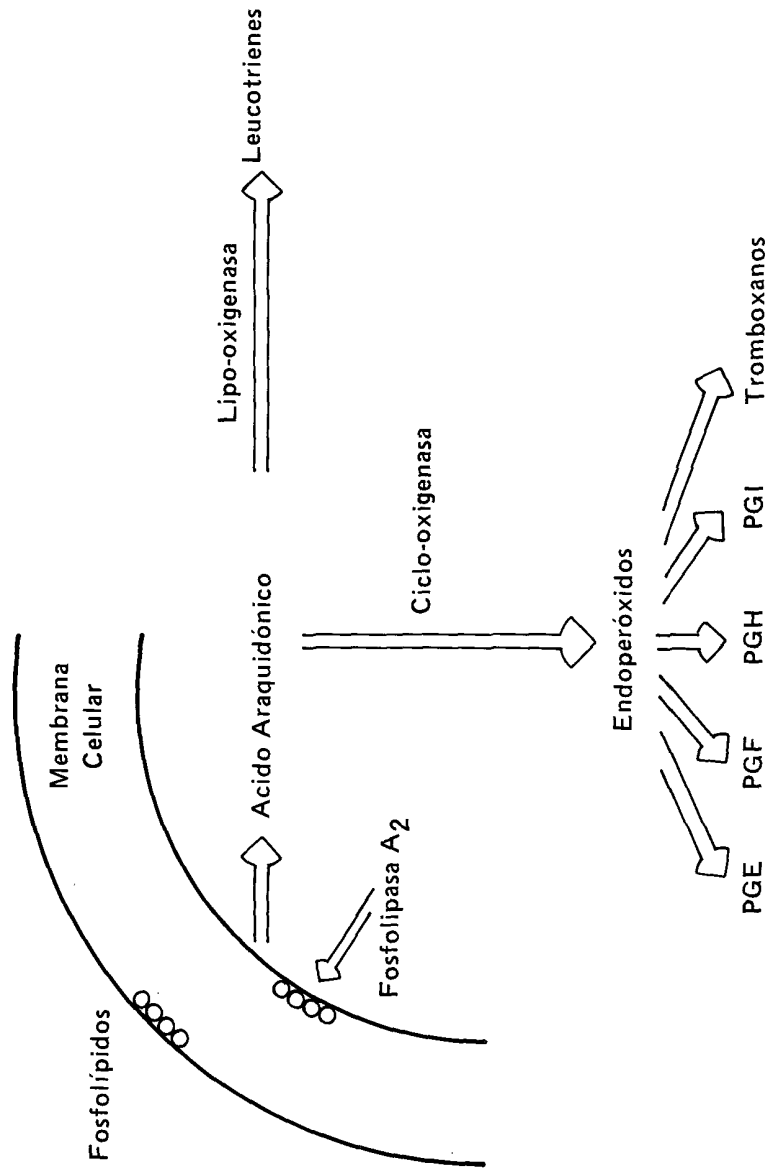


FIG. III — SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENES



cida y las PGs (20).

Fletcher (8), comprobó que en ratas, en las fases iniciales del "shock" séptico, se detectan aumentos significativos de PGE y PGF. Demostró también, que a dosis terapéuticas, la aspirina o la indometacina (sustancias que inhiben la síntesis de PGs al inhibir la ciclooxigenasa) previenen las alteraciones circulatorias observadas en el "shock" pero no previenen la leucopenia, trombocitopenia y cambios en gases arteriales. La indometacina, en ausencia de antibióticos, a dosis terapéuticas, mejoró la supervivencia en los animales utilizados. Sin embargo, no se comprobó la participación de PGs en la fase irreversible del "shock".

Por otro lado, Rietschel y colaboradores (20) encontraron que el shock endotóxico inducido en animales, tiene dos fases. La fase aguda o inicial que se presenta minutos después de la inyección de la bacteria. En este período se produce hipertensión arterial pulmonar e hipotensión sistémica y se detectan niveles muy altos de PGF y PGE en menores cantidades. De igual forma, la inyección de PGF en animales sin "shock" séptico reproduce la fase inicial de éste. Esta fase puede ser inhibida por las drogas inhibidores de la síntesis de PGs.

En la fase tardía, el papel de las PGs es poco claro ya que por ejemplo, en perros, esta fase es inhibida por la aspirina o indometacina, lo que no sucede en gatos, ratones y otros animales. Estas sustancias inhiben o retardan la aparición de diarrea, la reacción de Schwartzman y la activación de enzimas hepáticas.

Además, estos autores establecen que el aumento de las PGs se debe a una estimulación de su biosíntesis y no a un trastorno del metabolismo general que produce el L.P.S.

Como apuntan Rietschel y colaboradores (20), el papel de las prostaglandinas en la septicemia, no sólo debe estudiarse desde el punto de vista de la probable acción nociva que dichas sustancias tengan sobre el huésped; como esos investigadores demuestran, las PGs podrían actuar como inhibidores de la acción a nivel celular del LPS contrarrestando así los efectos hemodinámicos, lo cual estaría más acorde con el mantenimiento de la homeostasis intracelular, papel que, en última instancia tienen dichas moléculas.

Sin embargo, algunos efectos colaterales de las PGs, tienen acción nociva sobre el huésped, como la disminución de la fagocitosis (16,18) y la activación de enzimas hepáticas (20).

De cualquier forma, los resultados obtenidos con los inhibidores de las PGs, no han sido total-

mente satisfactorios. Esto podría deberse a que, como se expuso, otras sustancias actúan como mediadores y no son inhibidas por esas drogas. Es probable también, que se requiera una inhibición más selectiva de la síntesis de determinadas PGs, ya que, en las diferentes fases de la septicemia, predominan PGs específicas y la inhibición de la síntesis producida por la aspirina y por indometacina, pudiera conllevar efectos no deseados. Por otro lado, podría estarse inhibiendo un mecanismo normal del huésped. Por estas razones, son necesarios más estudios controlados sobre ese tópico.

De todas maneras, el tratamiento de la septicemia y el "shock" séptico no debe ser, ni será realizado, con un único grupo de drogas, ya que las alteraciones hemodinámicas y metabólicas son muy complejas. Así, el uso de antagonistas de las β -endorfina, antihistamínicos, inhibidores de PGs, anticuerpos anti-lipopolisacárido(14), son modalidades recientes de tratamiento de la septicemia y el "shock" séptico, que junto a las medidas terapéuticas clásicas podrían ayudar a disminuir la alta mortalidad de estas entidades.

ABSTRACT

Septicemia and septic shock have high mortality rates in our hospitals.

The pathophysiological and biochemical events in these diseases has been extensively studied in the last years.

The principal objective of this review is to discuss the role of the lipopolysaccharide (LPS) of Gram negative bacteria and the biochemical mediators, principally the prostaglandins, in the metabolic and pathophysiological changes observed in these conditions.

After understanding these concepts, a more rational treatment can be given to the patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Back, M.K. Mediators of Anaphylaxis and Inflammation. *Ann. Rev. Microbiol.* 1982; 36:371-413.
2. Beisel, W.R. Mediators of Fever and Muscle Proteolysis. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:586-587.
3. Bradley, S.G. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bacterial Endotoxins. *Ann. Rev. Microbiol.* 1979; 33:67-94.
4. Dinarello, C.A., Wolff, S.M. Molecular Basis of Fever in Humans. *Am. J. Med.* 1982; 72: 799-819.

5. Faden, A.I., Holaday, J.W. Experimental Endotoxin Shock: The Pathophysiologic Function of Endorphins and Treatment with Opiate Antagonists. *J. Infect. Dis.* 1980; 142:229-238.
6. Faden, A.I. Holaday, J.W. The Pathophysiologic Role of Endorphins in Experimental Shock (Letter). *J. Infect. Dis* 1981;143:863-864.
7. Faden, A.I. Holaday, J.W. Opiate Antagonists; A Role in the Treatment of Hypovolemic Shock. *Scienze* 1979; 205:317-318.
8. Fletcher, J.R. The Role of Prostaglandins in Sepsis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1982; 31:55-60.
9. Goodwin, J.S., Couppens, J. Regulation of the Immune Response by Prostaglandins. *J. Clin. Immunol.* 1983; 3:295-315.
10. Greisman, S.E.; Hornick, R.B., Wagner, H.N. Jr Woodward, T.E. The role of endotoxin during typhoid fever and tularemia in man: IV The integrity of the endotoxin tolerance mechanisms during infection *J. Clin. Invest.* 1969; 48:613-629.
11. Hornick, R.B., Greisman, S. On the Pathogenesis of Typhoid Fever. *Arch. Intern. Med.* 1978; 138:357-359..
12. Kampschmidt, R.F. Biological Manifestations of Leukocytic Endogenous Mediator IN: Schlessinger, D. (Editor) *Microbiology* Washington D.C. American Society for Microbiology. 1980; 150-153.
13. Kreger, B.E., Graven, D.E., Corling, P.C., McCabe, W,R, Gram negative Bacteremia. III Reassessment of Etiology, Epidemiology and Ecology in 612 Patients. *Am. J. Med.* 1980; 66:332-343.
14. Lachman, E., Pitsoe, S.B., Gaffin, S.L. Anti-lipopolysaccharide Immunotherapy in Management of Septic-Shock of Obstetric and Gynaecological Origin. *Lancet* 1984; 1:1981-1983.
15. McCabe, W.R., Treadwell, T.L., De Maria, A. Jr, Pathophysiology of Bacteremia. *Am. J. Med.* 1983; 75 (part 1B): 7-18.
16. Mizock, B. Septic Shock. A Metabolic Perspective. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 579-585.
17. Morrison, D.C., Wilson, M.E., Raziuddin, S., Betz, S.J., Curry, B. J., Oades, Z. Influence of Lipid Associated Protein on Endotoxin Stimulation of Non-Lymphoid Cells. In: Schlessinger, D. (Editor). *Microbiology* Washington D.C. American Society for Microbiology. 1980; 30-35.
18. Peterson, P.K., Quie, P.G. Bacterial Surface Components and the Pathogenesis of Infectious Diseases. *Ann. Rev. Med.* 1981; 32:29-43.
19. Rietschel, E.T., Schade, U., Jensen, M., Wollenweber, H.M. Luderitz, O., Greisman, S.G. Bacterial Endotoxins Chemical Structure Biological Activity and Role in Septicemia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1982; 31:8-21.
20. Rietschel, E.T., Schade, U., Luderitz, O., Fischer, H., Peskar, B.A. *Prostaglandins in Endotoxicosis* Washington, D.C. American Society for Microbiology. 1980; 66-72.
21. Rosenstreich, D.L., Vogel, S.N. Central Role of Macrophages in the Host Response to Endotoxin. In Schlessinger, D. (Editor) *Microbiology* Washington, D.C. American Society for Microbiology 1980; 11-15.
22. Samuelsson, B., Goldyne, M., Granstrom, E., Hamberg, M. Hammarstrom. S., Malmster, C. Prostaglandins and Tromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.* 1978; 47:997.
23. Sheagren, J.N. Septic Shock and Corticosteroids. *N. Engl. J.Med.*1981; 305:456-457.
24. Sobrado, J., Moldawer, L.L., Bistran, B.R., Dinarello, C.A., Blackburn, G.L. Effect of Ibuprofen on Fever and Metabolic Changes Induced by Continuous Infusion of Leukocyte Pyrogen (Interleukin 1) or Endotoxin. *Infect. Immun.* 1983; 42:997-1005.
25. Spika, J.S., Peterson, P.K., Wilkinson, B.J. Hammerschmidt, D.E. Verbrugh, H.A., Verhoef, J. Role of Peptidoglycan from, *Staphylococcus aureus* in Leukopenia, Thrombocytopenia, and Complement Activation Associated with Bacteremia. *J. Infect. Dis.* 1982;146:227-234.
26. Svanbom, M. Septicemia I. A Prospective Study on Etiology Underlying Factors and Sources of Infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 1979;11:187-198.
27. Traber, D.L., Thomson, P.D. Blalock, J.E. Smith, EM., Adams, T. Jr, Sziebert, L.A. Action of an Opiate Receptor Blocker on Ovine Cardiopulmonary Response to Endotoxin. *Am. J. Physiol.* 1983; 245: H189-H193.
28. Trang, L.E. Prostaglandins and Inflammation. *Semin. Arth. Rheum.* 1980; 9:153-190.
29. Weinstein, M.P., Barth-Reller, L, Murphy, J.R. Lichtenstein, K.A. *The Clinical Significance of Positive Blood Cultures, A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in Adults I Laboratory and Epidemiologic Observations* *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5:35-53.
30. Wiles, J.B., Cerra, F.B. Siegel, J.H. The systemic sepsis response: Does the organism matter? *Crit. Care Med.* 1960; 8:55-60.
31. Young, L.S. Gram Negative Sepsis. In Mandell, G.L. Douglas, R.G. Bennette, J.E. (Editors) *Principles and Practice of Infectious Diseases.* First Edition. John Wiley and Sons. New York. 1979; 571 -608.