



Original

Inflamación y estrés oxidativo en los músculos respiratorios y periféricos de pacientes con sepsis grave

Sergio Pascual-Guardia^{a,b}, Francisca Árbol^c, Esther Sánchez^d, Carme Casadevall^{a,b}, Victoria Merlo^e, Joaquim Gea^{a,b} y Esther Barreiro^{a,b,*}

^a Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio, Servicio de Neumología, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM)-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), Barcelona, España

^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Bunyola, Mallorca, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^d Servicio de Patología, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^e Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2012

Aceptado el 17 de mayo de 2012

On-line el 28 de julio de 2012

Palabras clave:

Sepsis
Pacientes
Intercostal externo
Cuádriceps
Oxidantes
Inflamación

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El estrés oxidativo y la inflamación contribuyen al deterioro de la función contráctil del diafragma observado en modelos animales de sepsis y endotoxemia. En los pacientes con sepsis, no se han evaluado nunca episodios moleculares en sus músculos respiratorios. En este estudio se evaluaron los niveles de estrés oxidativo e inflamación en un músculo respiratorio, el intercostal externo, y de las extremidades, el vasto lateral, de pacientes con sepsis.

Pacientes y método: En el intercostal externo y vasto lateral de pacientes con sepsis grave y/o shock séptico se determinaron valores de proteínas oxidadas y nitradas, aductos proteicos de malondialdehído y de hidroxinonenal, enzimas antioxidantes catalasa y Mn-superóxido dismutasa, tumor necrosis factor (TNF, «factor de necrosis tumoral»)- α , receptores I y II del TNF- α , interleucina (IL)-1 e IL-6, marcador panleucocitario CD18, y composición fibrilar mediante Western blot, reacción en cadena de la polimerasa, e inmunohistoquímica.

Resultados: Respecto de los controles, en los pacientes con sepsis, los niveles de proteínas oxidadas y nitradas estaban aumentados en el vasto lateral, pero no en el intercostal externo, los de enzimas antioxidantes no difirieron, los de citocinas inflamatorias fueron superiores en ambos músculos, y los porcentajes y tamaños de las fibras musculares no mostraron diferencias para ningún músculo entre ambos grupos.

Conclusiones: En pacientes con sepsis grave incipiente, la distinta actividad de los músculos respiratorios y de las extremidades puede explicar el patrón diferencial de estrés oxidativo e inflamación observado en los mismos. Estos hallazgos podrían tener implicaciones importantes para el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inflammation and oxidative stress in respiratory and limb muscles of patients with severe sepsis

ABSTRACT

Background and objective: Oxidative stress and inflammation contribute to the diaphragm contractile dysfunction observed in animal models of sepsis and endotoxemia. In septic patients, molecular events have never been explored in their respiratory muscles. Levels of oxidative stress and inflammation were evaluated in a respiratory muscle, the external intercostal, and a limb muscle, the vastus lateralis, of patients with sepsis.

Patients and methods: Levels of oxidized and nitrated proteins, protein adducts of malondialdehyde and hydroxynonenal, antioxidant enzymes catalase and Mn-superoxide dismutase, tumor necrosis factor (TNF)- α , TNF- α receptors I and II, interleukin (IL)-1 and IL-6, the panleukocyte marker CD18, and fiber

Keywords:

Sepsis
Patients
External intercostal
Quadriceps
Oxidants
Inflammation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ebarreiro@imim.es (E. Barreiro).

type composition were explored using immunoblotting, real time-polymerase chain reaction, and immunohistochemistry in the external intercostal and vastus lateralis of patients with severe sepsis and/or septic shock.

Results: Compared to the controls, in septic patients, levels of oxidized and nitrated proteins were increased in the vastus lateralis, but not in the external intercostal, while those of the antioxidant enzymes did not differ, and the proportions and sizes of the muscle fibers were not significantly different in any muscle between patients and controls.

Conclusions: Differences in activity between the respiratory and limb muscles may account for the differential pattern of oxidative stress and inflammation observed among patients with severe sepsis. These findings may have relevant implications for the clinical and therapeutic management of these patients.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La sepsis, definida como la respuesta inflamatoria sistémica del organismo ante un proceso infeccioso de cualquier órgano¹, es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI)². Las bacterias gramnegativas constituyen la etiología más frecuente de la sepsis y el *shock* séptico. Con el incremento progresivo de la esperanza de vida, y a pesar de la aparición de nuevos antibióticos de amplio espectro³, en España actualmente se estima su incidencia en 367 casos/100.000 adultos/año, con una mortalidad aproximada del 13%⁴.

La sepsis puede conllevar fallo multiorgánico y, entre los diversos órganos, a menudo se ven afectados el pulmón, en forma de distrés respiratorio agudo (SDRA), y el músculo esquelético⁵. La insuficiencia respiratoria es, por tanto, una causa frecuente de muerte en estos pacientes como consecuencia directa de alteraciones en el intercambio de gases pulmonar, así como del fracaso de los músculos ventilatorios⁶. Se han invocado diferentes mecanismos que podrían participar en la etiología de la disfunción muscular respiratoria en los pacientes con sepsis grave. Entre ellos cabe destacar el papel desencadenante de la cascada de eventos inflamatorios de la endotoxina de las bacterias gramnegativas⁷. Otro grupo de factores dependería del desequilibrio producido entre unas demandas de energía aumentadas por parte de los músculos ventilatorios y el menor aporte condicionado por la hipoxemia, el aumento de las resistencias vasculares periféricas y una disminución de su capacidad extractora de oxígeno^{8,9}. Un tercer grupo de factores obedecería a alteraciones celulares y moleculares diversas que interferirían con el proceso de contracción de las fibras musculares⁹.

La endotoxina bacteriana estimula células inflamatorias como monocitos y macrófagos, los cuales, a su vez, liberarán moléculas proinflamatorias como el *tumor necrosis factor* (TNF, «factor de necrosis tumoral»)– α , la interleucina (IL)-1, y prostaglandinas diversas. Se ha demostrado en diversos modelos de experimentación animal^{10,11} que una producción excesiva de dichas sustancias disminuye la fuerza de contracción muscular, conllevando disfunción de los músculos respiratorios. Por otro lado, es sabido que el aumento de la síntesis de moléculas inflamatorias puede conducir a un incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS, respectivamente). El incremento de la producción de ROS no neutralizado por los sistemas antioxidantes celulares conlleva estrés oxidativo. Además, la síntesis excesiva de óxido nítrico da lugar a la formación de RNS como el peroxinitrito, mediante su unión al anión superóxido. El peroxinitrito, a su vez, puede unirse a residuos proteicos como la tirosina, dando lugar al fenómeno de nitración de proteínas. En este sentido, se ha demostrado previamente^{12–15} que el aumento de proteínas oxidadas y nitradas en los músculos respiratorios de animales sépticos contribuía de forma preponderante a su disfunción muscular ventilatoria. En pacientes sépticos se puso de manifiesto también un aumento de la formación de RNS en el recto del abdomen¹⁶. Sin embargo, todavía no se dispone de

información acerca de los potenciales fenómenos oxidativos e inflamatorios en los músculos respiratorios de pacientes con sepsis.

Atendiendo a los hallazgos observados en los modelos de experimentación animal, nuestra hipótesis fue demostrar que el estrés oxidativo y la inflamación estarían aumentados en los músculos respiratorios y periféricos en pacientes con sepsis. Los objetivos del presente estudio fueron, por tanto, determinar los niveles de estrés oxidativo e inflamación en el músculo intercostal externo y el vasto lateral, así como posibles alteraciones estructurales de los mismos en pacientes con sepsis grave y *shock* séptico y en sujetos control.

Métodos

Sujetos de estudio

Se incluyeron consecutivamente 6 pacientes, sin tener en cuenta el sexo, de edades entre 40 y 80 años, ingresados en la UCI del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina (Toledo), con el diagnóstico de sepsis grave o *shock* séptico (con o sin ventilación mecánica), según las definiciones siguientes:

1. Sepsis grave: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con infección documentada y disfunción orgánica (acidosis metabólica, presión parcial de oxígeno en sangre arterial $[PaO_2] < 75$ mmHg o cociente entre PaO_2 y fracción de oxígeno en aire inspirado $[PaO_2/FiO_2] < 250$, oliguria < 30 ml/h o < 700 ml/24 h, presión arterial sistólica $[PAS] < 90$ mmHg o disminución de al menos 40 mmHg sobre su PAS basal, tiempo de protrombina prolongado, descenso de plaquetas $> 50\%$ o escala de Glasgow < 14).
2. *Shock* séptico: los mismos criterios de sepsis grave con hipotensión que persiste transcurrido un intervalo definido de una hora, a pesar de la administración de fluidos.

Además, se reclutaron 6 sujetos totalmente sanos de la población general, apareados por edad, sexo y características antropométricas.

Se trata de un estudio transversal, descriptivo controlado y no aleatorizado, en el que se han seguido las guías TREND y STROBE para estudios observacionales controlados sin aleatorización. Se obtuvieron las biopsias de los músculos intercostal externo y vasto lateral (cuádriceps) durante las primeras 24–48 h del inicio de la sepsis en los pacientes. En los controles, las biopsias de ambos músculos se obtuvieron el mismo día de la visita en el que se reclutaron para el estudio. Para ambos grupos de sujetos, los criterios de exclusión fueron edad < 40 o > 80 años, alcoholismo crónico, desarrollo de SDRA, presencia de un proceso tumoral, pancreatitis aguda y enfermedades neuromusculares.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina aprobó el estudio. Dado el

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798829>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798829>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)