



ROL DE LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO Y EL NITRÓGENO COMO PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD EN SEPSIS

REVISIÓN NARRATIVA

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II 2022

- GRUPO 110

TUTOR

Prof. Agdo. Dr. José Gorrasi, Departamento de Emergencia, Hospital de Clínicas
“Dr. Manuel Quintela”, Facultad de Medicina, Universidad de la República

ESTUDIANTES

Br. Nicolás Acosta y Lara¹

Br. Paula Bentancur¹

Br. Camila Castillo¹

Br. Gabriela Ponce de León¹

Br. Santiago Yáñez¹

¹Ciclo de Metodología Científica II 2022 – Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INDICE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMEN

La sepsis es una entidad infecciosa con elevada incidencia que genera un aumento en la morbimortalidad de los pacientes internados, debido a la extensa literatura disponible sobre este tema, es que se plantea este material. Se realizó una revisión narrativa en base a la literatura científica disponible en PubMed, Buscador Timbó Foco, Colibrí, Scielo, y Elsevier, entre los años 2010 y 2022, utilizando como palabras claves *sepsis, multiorganic failure, ROS, RNS, nitric oxide, superoxide anion, peroxynitrite, antioxidant, vitamin C*. Finalmente se obtuvieron 39 artículos para la discusión de este trabajo, los cuales fueron analizados y de ellos se obtuvieron las siguientes conclusiones. Se observó una relación entre el aumento de las especies reactivas del nitrógeno y del oxígeno en la patología humana aguda y la morbimortalidad en la sepsis y el shock séptico. A su vez se evidenció que la disminución de los niveles antioxidantes tendría un peor pronóstico para los pacientes.

Palabras clave: sepsis, shock séptico, anión superóxido, óxido nítrico, antioxidantes.

ABSTRACT

Sepsis is an infectious entity with high incidence that leads to an increase in the morbimortality in the inpatients, due to the extended literature available about this subject we come up with this paper. We carried out a narrative revision based on the scientific literature available on multiple databases such as PubMed, Buscador Timbó Foco, Colibrí, Scielo, and Elsevier, between the years 2010 and 2022, using as keywords *sepsis, multiorganic failure, ROS, RNS, nitric oxide, superoxide anion, peroxynitrite, antioxidant, vitamin C*. Finally we included 39 articles for the discussion of this paper. We observed a correlation between the increase of nitrogen reactive species and oxygen reactive species in acute human sepsis and shock septic pathology and outcome. Moreover, decrease in antioxidant levels was related to worse prognosis.

Keywords: sepsis, shock septic, superoxide anion, nitric oxide, antioxidants.

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el concepto de *sepsis*, como otros tantos, ha ido evolucionando en base a la evidencia científica. Un primer acercamiento a su definición se da en el año 1992 -la cual fue ratificada posteriormente en 2003- en donde se consideraba a la sepsis como el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* causado por una infección. Años después, los avances en el conocimiento fisiopatológico de los mecanismos subyacentes a dicha condición, así como su vinculación con la respuesta inflamatoria, llevaron a la revisión del concepto casi un cuarto de siglo después. [1]

Así, en el año 2016, se lleva a cabo el *Tercer Consenso Internacional sobre Sepsis y Shock Séptico* con el cometido de mejorar la capacidad de los equipos de salud para diferenciar pacientes con una infección no complicada de los pacientes con sepsis. A partir de allí, se define a la sepsis como *la disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección*. Esta disfunción representa la disminución de la función de uno o más órganos, identificándose como una variación en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de al menos dos puntos en el contexto de una infección constatada. [1]

Es una herramienta que permite valorar la morbilidad de los pacientes admitidos en centros de terapia intensiva, siendo una herramienta fundamental, utilizada para el monitoreo diario. Es utilizada tanto para definir la sepsis como para valorar el curso evolutivo de la patología aguda, siendo también de vital importancia para determinar la eficacia de un agente terapéutico nuevo en los estudios de fase II, en concordancia con instituciones tales como la Agencia Europea de Medicamentos. [2]

El SOFA es utilizado al momento del ingreso del paciente, revalorándose cada 24 horas. Utiliza seis criterios distintos, que valoran la función de un sistema en particular (respiratorio - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, neurológico - escala de coma de Glasgow, cardiovascular - presión arterial media o necesidad de administración de vasopresores, hematológico - número de plaquetas, renal - creatinina en función de la diuresis, hepatológico - bilirrubina) asignando en cada caso una puntuación del 0 al 4, de tal forma que un aumento implicaría el empeoramiento de la disfunción orgánica. En aquellos casos en los que los parámetros fisiológicos no coinciden con ninguna de las categorías predefinidas puntúa 0; mientras tanto, en aquellos casos en los cuales los parámetros fisiológicos coinciden con más de una categoría predefinida puntúa en la más alta. [2]

El estudio de la epidemiología de la sepsis representa un desafío por múltiples motivos, dentro de los cuales se destacan cambios en los criterios de su diagnóstico, así como el hecho de que gran parte de los artículos en el tema son publicados en países desarrollados a pesar de tratarse de un problema global. Considerando que muchos de los estudios que intentan definir su epidemiología surgen en países de altos ingresos, la verdadera incidencia global está altamente subestimada. [3] En un meta-análisis sobre la incidencia global de la sepsis, con particular atención en países de bajos/medianos ingresos, la incidencia reportada fue de 189 cada 100.000. Sin embargo, en subregiones asiáticas, los autores contemplan que la incidencia es probablemente más elevada en países de bajos ingresos a raíz a una carga más elevada de enfermedades transmisibles, lo que se suma a los limitados recursos tanto para la prevención como para el tratamiento de las mismas. [4] Otros estudios, mientras tanto, estiman una incidencia mucho más alta, de hasta 677 cada 100.000, de tal forma que se reconoce la amplia heterogeneidad que está implicada en las poblaciones estudiadas, surgiendo la necesidad de utilizar criterios unificados, estudiando las poblaciones según sus ingresos, así como la epidemiología local. De estos estudios epidemiológicos también surge que la sepsis afecta desproporcionadamente según el rango etario, siendo tanto más prevalente como mortal en niños menores de 5 años y adultos mayores de 80 años.

En nuestro país, existe una transición demo-epidemiológica vigente que ha llevado a que se priorice la atención y prevención en salud con un enfoque en las enfermedades crónicas no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares, respiratorias o neoplásicas. [6] Las enfermedades transmisibles continúan siendo una problemática vigente para la salud pública en nuestro país, dentro de las cuales, las enfermedades infecciosas son parte de una problemática creciente que requiere un control y seguimiento cercanos con el fin de detener su progresión a etapas sistémicas de la enfermedad. [5] Las infecciones complicadas o sin tratamiento pueden llevar a este estado. Una vez que se generaliza la respuesta a la infección, aumenta en gran medida la morbimortalidad de los pacientes debido a la falla multiorgánica, determinando así un problema de salud pública.

En la sepsis, la respuesta exacerbada del sistema inmune provoca un cuadro potencialmente grave, al cual se suma la disfunción de múltiples órganos o sistemas, siendo el shock séptico su vía final común en caso de falla en el tratamiento o ausencia del mismo. Esta respuesta inflamatoria sistémica es desencadenada por la liberación de mediadores químicos

proinflamatorios, entre los que se encuentran el óxido nítrico, el anión superóxido y peroxinitrito, de extrema relevancia por ser objeto de estudio de esta revisión. [6]

El oxígeno es un elemento al cual se le debe prestar extrema atención por sus potenciales efectos beneficiosos o deletéreos. Si bien es necesario para cualquier ser vivo dado que se encuentra vinculado con el metabolismo elemental, es también peligroso por sus potenciales efectos tóxicos, puesto que a partir de éste derivan los radicales libres, los cuales son peligrosos por poder causar potencial daño al perderse el balance entre los mismos con los antioxidantes endógenos, llevando de esta forma al concepto de estrés oxidativo. El oxígeno es un birradical, lo que significa que tiene dos electrones desapareados, considerándose un elemento altamente oxidante, por lo que puede aceptar electrones de otras moléculas, generando un proceso de oxidación. [7]

El *estrés oxidativo*, entonces, es el vínculo deletéreo que ocurre como resultado de la interacción de las especies reactivas con la célula, siendo las especies reactivas la sumatoria de dos tipos de moléculas distintas: los radicales libres por un lado, los no radicales por otro. Estas moléculas surgen como consecuencia del metabolismo celular, crucial para el correcto funcionamiento de la célula, de tal forma que tanto las especies reactivas del oxígeno como las especies reactivas del nitrógeno se originan como resultado de procesos fisiológicos como procesos patológicos. [7]

Además de los mecanismos antioxidantes endógenos, los antioxidantes exógenos han sido señalados como protectores celulares ante las especies activas del oxígeno (ROS) y las especies activas del nitrógeno (RNS). Entre los antioxidantes endógenos tenemos el tocoferol (vitamina E) y el ácido ascórbico (vitamina C). En el caso de la vitamina C, se trata de un reconocido antioxidante que es reducido a ascorbato en condiciones fisiológicas, existiendo relativa evidencia de su capacidad de evitar la lipoperoxidación, neutralizar las ROS por donación de electrones, reducir el hierro y el cobre, y mantener los niveles de vitamina E. Numerosos estudios han demostrado sus efectos protectores en enfermedades cardiovasculares y renales, [8] con lo cual interesa fuertemente su efecto en el contexto de la sepsis.

Para un mejor entendimiento acerca de los elementos mencionados anteriormente, es importante el abordaje del concepto de Radical Libre. Según el principio de Pauli: “un radical libre debe considerarse como cualquier especie capaz de existir independientemente, que contenga uno o más electrones desapareados”. Estos radicales tienen la capacidad de reaccionar

con las moléculas que estén a su alrededor provocando daño a moléculas estructural y funcionalmente importantes. [9]

El óxido nítrico (NO) es un radical libre producido de forma endógena por numerosas células, sintetizado a partir de la L-arginina (lArg) y homoarginina (hArg) por medio de la familia de enzimas de la óxido nítrico sintasa (NOS) en los diferentes tejidos. Es liberado por el endotelio vascular, siendo un importante mediador de la vasodilatación, así como también inhibe la agregación plaquetaria, induciendo la disgregación de plaquetas agregadas, así como inhibiendo la adhesión plaquetaria al endotelio vascular. [10] Mientras tanto, el anión superóxido es el radical más abundante a nivel celular. Se forma principalmente en la cadena de transporte de electrones, así como en la fagocitosis para ser usado como defensa bactericida. [11]

Existen ciertos inhibidores de la enzima NOS como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) y la dimetilarginina simétrica (SDMA). Funcionalmente, la ADMA afecta las funciones endoteliales dependientes de NO como la dilatación vascular. Los niveles circulantes de ADMA se han relacionado con la disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares y un factor de riesgo para la aterosclerosis. Diversos artículos proponen que la ADMA también está involucrada en la patogenia de la disfunción microvascular en la sepsis, ya que el aumento de la ADMA podría disminuir la biodisponibilidad del NO en el endotelio. Además, diversos estudios proponen la ADMA como un predictor de mortalidad en unidades de cuidados intensivos. [12]

Por otro lado, SDMA inhibe la captación celular de arginina que es el sustrato para la producción de NO. ADMA y SDMA podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la sepsis grave y el shock séptico. [13]

En el estrecho vínculo entre estos dos elementos surge el estrés nitroxidativo como un importante desorden metabólico: se trata de la interacción bioquímica que surge de la reacción entre ambos, dando como resultado al peroxinitrito, un anión capaz de nitrar numerosas biomoléculas tales como proteínas, lípidos e incluso al ácido desoxirribonucleico- (ADN). La nitración de proteínas genera 3-nitrotirosina (3-NT), que induce disfunción celular y eventualmente apoptosis y muerte celular. El estrés nitroxidativo tiene gran importancia en la patogénesis de numerosas enfermedades [14], así como también se encuentra en la base fisiopatológica de la sepsis, en donde ocurre una desregulación de dichos compuestos que llevan a la disfunción mitocondrial, formando un canal de alta conductancia no selectivo que aumenta la permeabilidad a nivel de la membrana mitocondrial, conduciendo a la pérdida del gradiente

electroquímico de la membrana con la consecuente pérdida de la capacidad de síntesis de adenosin trifosfato (ATP), conduciendo en última instancia a la falla orgánica múltiple [15]

Teniendo esto en cuenta, existen aún preguntas en relación al rol de las ROS y RNS con aquellos biomarcadores implicados en la sepsis. Dentro de estos, los que toman relevancia en esta revisión son NO, ADMA, SDMA, lArg, hArg, adenosin deaminasa, nitrotirosina, ROS, nitrato, nitrito, peroxiredoxina-4, malondialdehído, mieloperoxidasa, 8-hidroxil-2'-deoxiguanosina.

Se define a la adenosin deaminasa como una enzima del metabolismo de las purinas, que actúa catalizando la reacción de desaminación de la adenosina para sintetizar inosina. [16]

En relación con la peroxirredoxina-4, forma parte de una familia de peroxidases tiol-dependientes (enzimas degradadoras del peróxido de hidrógeno) muy ubicuas en la célula, que contrarrestan el incremento de ROS con su subsecuente daño oxidativo. En múltiples investigaciones, la peroxirredoxina-4 (PRX-4) ha sido descrita como la única isoforma que se secreta, de tal forma que la alteración en sus niveles está vinculada directamente con la fisiopatología de la sepsis. [17]

La mieloperoxidasa es una enzima que se almacena en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares, siendo secretada al medio extracelular ante diversos estímulos nocivos. Su actividad catalítica es llevada a cabo por medio de la formación del ácido hipocloroso (HClO₂), un potente agente oxidante-halogenante de proteínas ejerciendo, entre otras, una actividad bactericida. [18]

El malondialdehído es una sustancia involucrada directamente en el daño tisular, que es liberada al medio extracelular, pudiendo ser medida en el suero sanguíneo. Se trata de un producto directo de la acción de los radicales libres del oxígeno sobre los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular. [19]

Tomando lo anteriormente detallado como punto de partida, se realizará una revisión narrativa de la literatura científica acerca de la relación de las especies activas de oxígeno y especies reactivas del nitrógeno, la evolución clínica y los parámetros fisiológicos en sepsis y shock séptico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Como objetivo general se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, seleccionando aquellos artículos que cumplan nuestros criterios de búsqueda, buscando evidenciar si en la misma existe una asociación entre distintos biomarcadores y su comportamiento en patología aguda humana, fundamentalmente aquellos vinculados con el estrés nitro oxidativo, poniendo énfasis en la sepsis y el shock séptico.

A su vez, describiremos los estudios que buscan una probable interacción de los agentes antioxidantes en dichos procesos y su rol como posible medida terapéutica.

Objetivos específicos

En los objetivos específicos de esta revisión buscamos narrar las distintas relaciones indagadas entre los radicales libres del oxígeno y los radicales libres del nitrógeno en la morbimortalidad en pacientes con sepsis y/o falla orgánica.

Para complementar nuestra revisión investigaremos el rol de los antioxidantes como posible medida terapéutica de la sepsis y el shock séptico y su vinculación en el pronóstico de morbimortalidad en dichos pacientes.

A su vez vamos a analizar los cambios en la publicación de artículos luego de que en el 2016 en el Tercer Consenso Internacional sobre Sepsis y Shock Séptico cambia la definición de “sepsis” y queremos evidenciar algunos de los cambios que haya entre los periodos anteriores y posteriores al mismo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en base a la literatura científica disponible en múltiples bases de datos entre los años 2010-2022.

Como fuentes para la búsqueda de los artículos se utilizaron: PubMed, Buscador Timbó Foco, Colibrí, Scielo, y Elsevier.

Se tomaron como criterios de inclusión la fecha de publicación de los artículos, siendo la misma entre 2010 y 2022, artículos científicos tanto de investigación como revisión, y siendo la población estudiada los adultos. Se excluyeron artículos sobre investigaciones en animales.

Entre las palabras claves a utilizar, destacamos: *sepsis, multiorganic failure, ROS, RNS, nitric oxide, superoxide anion, peroxynitrite, antioxidant, vitamin C*, así como el entrecruce entre ellos utilizando comandos booleanos, poniendo énfasis en las líneas de investigación más destacadas en el tema.

Tomando en cuenta que, en el año 2016, a partir del Tercer Consenso Internacional sobre Sepsis y Shock Séptico, cambia la definición de *sepsis*, se consideraron artículos tanto anteriores como posteriores al mismo para asegurar la congruencia de los términos.

Consideramos pertinente aclarar que ciertos artículos, a pesar de cumplir con nuestros criterios metodológicos de búsqueda, habiendo tenido la intención de ser incluidos, no pudieron serlo dado que no fueron encontrados en los distintos motores de búsqueda, así como tampoco se logró establecer contacto con los autores de correspondencia.

RESULTADOS

Con el fin de lograr cumplir con el cometido de esta revisión, se valoró la interacción de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno en el contexto de la sepsis y el shock séptico, buscando establecer posibles relaciones causales entre dichos marcadores y la predicción de la morbimortalidad en estos pacientes.

Se tomaron 34 artículos que cumplieran con los criterios de búsqueda, utilizando las siguientes palabras claves: *sepsis, multiorganic failure, ROS, RNS, nitric oxide*; determinando la fecha de búsqueda entre los años 2010-2022. Se realizó el análisis de una selección de 22 artículos, los cuales cumplieran con el propósito de la revisión, encontrándose disponibles para su lectura en los motores de búsqueda utilizados, siendo 10 de estos previos al 2016, mientras que los 12 restantes fueron publicados posteriormente a dicho año.

Según su diseño de estudio, se trató de 8 estudios prospectivos observacionales de cohortes, 6 estudios de casos y controles, así como 8 ensayos clínicos aleatorizados.

Se estudiaron los efectos de varios biomarcadores, entre ellos: óxido nítrico (NO), dimetil arginina asimétrica (ADMA), dimetilarginina simétrica (SDMA), L-arginina, especies reactivas del oxígeno (ROS), nitrito, nitrato, peroxiredoxina-4 (PRX-4), malondialdehído (MDA), sustancias reactivas del ácido barbitúrico, capacidad antioxidante total (CAT), glutatión reducido, glutatión oxidado, mieloperoxidasa (MPO), carbonilproteínas en plasma, actividad de la catalasa, selenio, zinc, glutamina, grupos sulfhidrilos reducidos, 8-hidroxil-2'-deoxiguanosina.

En total, se comprendió una población de 1693 pacientes, entre ellos pacientes diagnosticados con sepsis, pacientes sanos control, pacientes con sepsis intervenidos, así como pacientes control intervenidos.

Óxido nítrico

Las supuestas funciones del NO en la sepsis son contradictorias: una producción excesiva causa hipotensión, mientras que una disminución en la producción altera el flujo sanguíneo microvascular. En la sepsis, las concentraciones elevadas de nitrato más nitrito (NOx) en plasma sugieren una producción excesiva de NO. Sin embargo, estudios recientes de isótopos metabólicos indican una producción reducida de NO en pacientes sépticos. [20]

En el estudio planteado por *Morgan MA. Et al* se midió la diferencia arteriovenosa (A-V) de nitrito y S-nitroso-hemoglobina (SNOHb) en pacientes con sepsis, comparado contra un grupo control, con el fin de evaluar el consumo sistémico de los mismos. En los pacientes control, los niveles de nitrito en plasma arterial fueron más altos que los niveles venosos, mientras que la concentración de SNOHb fue mayor en sangre venosa. En pacientes con sepsis, las diferencias A-V de nitrito y SNOHb estaban ausentes, y, además, la diferencia A-V de nitrito estuvo ausente en el grupo que no sobrevivió al estudio. Estos datos sugieren una alteración patológica de la utilización sistémica de nitritos en la sepsis, asociado a un aumento de la mortalidad en estos pacientes. [20]

El estudio de *ten Oever J et al* estudió el NO exhalado en 3 grupos de pacientes, un grupo compuesto de pacientes con sepsis con foco respiratorio ("sepsis respiratoria"), otro grupo de pacientes con sepsis sin foco respiratorio ("sepsis no respiratoria") y un grupo de pacientes sin sepsis pero que requirieron intubación por otras condiciones. El NO exhalado en los diferentes puntos de tiempo fue mayor en la "sepsis respiratoria" que en los pacientes con "sepsis no respiratoria" y para ambos grupos hubo una disminución significativa en el tiempo, a medida que había mejoría clínica. Sin embargo, el NO exhalado no se correlacionó con otros marcadores de gravedad de la enfermedad o inflamación, ni en los pacientes con neumonía, ni en el grupo de pacientes con sepsis no respiratoria. Tampoco se encuentra diferencia significativa de NO exhalado entre el grupo de "sepsis no respiratoria" y el control, concluyendo que la infección pulmonar es la principal fuente de NO exhalado, y que no refleja el aclaramiento plasmático sistémico de NO. [21]

La investigación guiada por *Sjövall F.* indagó sobre la correlación entre los cambios observados en la respiración mitocondrial de las plaquetas y los niveles de citoquinas anti inflamatorias y pro inflamatorias y NO en pacientes sépticos durante su estadía en UCI. Todos los parámetros respiratorios aumentaron en los pacientes sépticos, al igual que todas las citoquinas excepto el INF-gamma. Las plaquetas de donantes sanos incubadas en plasma de pacientes sépticos en la muestra del día 6 y día 7, mostró un aumento significativo de la capacidad respiratoria en comparación con los controles. La respiración mitocondrial de plaquetas se mantuvo similar a la de los controles luego de 24hs de incubación. [22]

En la publicación de *Nelson A. et al* se utiliza el "Passive leg movement" (PLM) para evaluar la biodisponibilidad de NO en pacientes con sepsis grave y shock séptico, teniendo como

antecedente el test de dilatación vascular mediada por flujo luego de oclusión con manguito de presión vascular “post-cuff occlusion flow-mediated dilation” (FMD), que es un indicador ya conocido de la biodisponibilidad del NO. Más allá de estos indicadores, y con la finalidad planteada en esta revisión, en este estudio se busca medir la biodisponibilidad del NO en pacientes con sepsis a través de estos métodos y compararla contra controles sanos. Tanto la FMD como la PLM disminuyeron significativamente en los pacientes con sepsis en comparación con los controles sanos, respaldando el concepto de que, en la sepsis, existe una disfunción vascular en la cual el NO tiene una relevancia fundamental. [23]

El equipo guiado por *Yu MH* investigó el valor predictivo de los niveles séricos de amiloide A y NO en comparación con marcadores predictivos tradicionales como la Proteína C reactiva (PCR), en pacientes con shock séptico y sin sepsis. Se buscaron diferencias entre sobrevivientes y fallecidos. El estudio evidenció que el nivel de NO aumentó significativamente en los días 1 y 3 después del diagnóstico, pero no se observaron diferencias en el día 7 después del diagnóstico. Dentro de los sobrevivientes y fallecidos, no se vieron cambios en los niveles de NO. Se concluyó que el NO en el día 3 y PCR en el día 7 se correlacionaron positivamente con aumento de los eventos de muerte. [24]

El estudio llevado a cabo por el equipo de *Gorrasi J.* investigó sobre la producción pulmonar de ON y el estrés nitro-oxidativo en pacientes ventilados con sepsis. Se midió nitrito-nitrato (NOx-) y MDA en líquido de lavado bronquioloalveolar (BALF). El estudio evidenció que el nitrato y 3-nitrotyrosina en el BALF, y los niveles plasmáticos de nitrato fueron mayores en pacientes con sepsis en comparación con los pacientes ventilados. Ambos grupos tuvieron valores mayores de nitrato en el BALF en comparación con el grupo control. En relación a la mortalidad, los niveles de nitrato en BALF se encontraron más elevados en no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes. [25]

ADA, oxLDL, NOx

En el estudio planteado por *Bavunoglu I. et al* se incluyó un grupo de pacientes con sepsis y se lo comparó contra un grupo de pacientes sanos, en la medición de marcadores dentro de los que destacamos la adenosin deaminasa (ADA), LDL oxidado (oxLDL), nitrotirosina (NT) y óxido nítrico (NOx). Los pacientes con sepsis reportaron niveles significativamente elevados de ADA, oxLDL, NT y NOx, en comparación los controles, habiendo además una correlación con la severidad de la enfermedad, siendo significativa la diferencia entre pacientes con sepsis severa

y pacientes con sepsis leve. Dentro de los marcadores de estrés oxidativo, tanto la NT, NOx y oxLDL se encontraron aumentados en los pacientes con sepsis, siendo la NT, pero sobre todo el oxLDL mejores marcadores que el NOx. [26]

Metabolitos de la vía de L-arginina: ADMA, SDMA, lArg, hArg

En el trabajo guiado por *G. Lapichino*, se investigaron los niveles de ADMA y SDMA en plasma durante la estadía de 72 pacientes en cuidados intensivos. El estudio evidenció que la proporción ADMA/SDMA estaba descendida en 50% y los niveles de argininas también se encontraron disminuidos. En los pacientes que no sobrevivieron, la concentración de ADMA se mantuvo estable, mientras que los niveles de SDMA incrementaron y la proporción ADMA/SDMA se mantuvo baja. Por lo tanto, SDMA se asoció a mortalidad en la sala de cuidados intensivos, mientras que ADMA no. [27]

En el estudio realizado por el equipo de *Joshua S Davis*, se midieron los niveles de L-arginina y ADMA en pacientes con y sin sepsis, en relación con la reactividad microvascular para determinar si existía una relación en cuanto a sus valores y la morbimortalidad de los pacientes. Los resultados del estudio indicaron que la relación entre ADMA y L-arginina fue significativamente menor en pacientes con sepsis que en los controles hospitalarios y se correlacionó con la reactividad microvascular. ADMA plasmática basal se asoció con la mortalidad a los 28 días y con la gravedad de la insuficiencia orgánica. Su aumento se correlacionó con un aumento de la insuficiencia orgánica y una disminución de la reactividad microvascular. [28]

En la publicación de *Koch A. et al* se investigó la concentración sérica de ADMA, planteándose como un probable marcador pronóstico en el paciente crítico. Se midió la concentración sérica de ADMA al ingreso y luego a los siete días, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, separando a los pacientes en dos grupos, un grupo de pacientes con sepsis y un grupo de pacientes críticos sin sepsis, y se los comparó además contra un grupo control de pacientes sanos. Los niveles séricos de ADMA estaban significativamente elevados en pacientes críticamente enfermos al ingreso en comparación con los controles, sin embargo, no difirieron entre los pacientes con o sin sepsis. Los niveles de ADMA aumentaron aún más durante la primera semana de tratamiento en la UCI. Los niveles séricos de ADMA al ingreso fueron un biomarcador de pronóstico independiente en pacientes en estado crítico, tanto a corto como a largo plazo. [29]

En el estudio de *Németh B. et al* se midieron las concentraciones séricas de ADMA y SDMA en pacientes ingresados en UCI, comparando pacientes con sepsis, contra un grupo control sin sepsis. La concentración de ADMA fue significativamente mayor en pacientes sépticos en el día tres y el día cinco en comparación con los controles. Durante el seguimiento, ADMA aumentó significativamente desde el día uno hasta el día tres, disminuyendo en los días posteriores, pero manteniéndose significativamente más alta que en el día 1. En cuanto a la concentración de SDMA, los pacientes sépticos tenían concentraciones significativamente más altas que los controles, pero no se encontraron cambios significativos durante la estadía en UCI. [16]

Mientras tanto, en el estudio de *Karoline Myglegård M. et al* se conformó un grupo de pacientes con sepsis o shock séptico ingresados a UCI, realizando un seguimiento, con el fin de comparar las concentraciones séricas de ADMA y SDMA entre los pacientes que sobrevivieron al estudio y aquellos que fallecieron, con el fin de investigar estas variables como marcadores pronósticos de mortalidad en un período de 90 días. Tanto los niveles de ADMA como los de SDMA se encontraron significativamente aumentados en los pacientes fallecidos, asociándose entonces con una mayor mortalidad a los 90 días en pacientes con sepsis grave o shock séptico, independientemente de otros factores asociados con la muerte en esta población. [30]

Por otro lado, *Martin S Winkler* realizó un estudio para determinar si las concentraciones de marcadores sustitutos de la biodisponibilidad de NO se asocian con la gravedad de la sepsis. Se midieron las concentraciones en plasma de lArg, hArg y ADMA por espectrometría de masa. Las concentraciones de lArg no difirieron entre los grupos, mientras que las de hArg fueron significativamente menor en los grupos de pacientes con sepsis que en los controles. La concentración de ADMA fue significativamente mayor en los grupos de pacientes en comparación con los controles. Se evidencio que en pacientes con sepsis la concentración plasmática de hArg está disminuida y la concentración de ADMA aumentada, lo que sugiere una reducción de la biodisponibilidad del NO en la sepsis. [31]

Peroxiredoxina-4

En investigaciones llevadas a cabo por el equipo de *Schulte, J. et al* se valoraron los niveles de PX-4 buscando un nuevo marcador capaz de evidenciar el estrés oxidativo en pacientes sépticos. [32] Se observó que los niveles de PX-4 se elevan gradualmente en relación a la severidad del SIRS que presentan los pacientes. Asimismo, se observó una correlación con el aumento de otros parámetros inflamatorios tales como la procalcitonina (PCT), PCR o la interleuquina-6 (IL-6), de

tal forma que la PX-4 permitió realizar una distinción entre el SIRS de etiología infecciosa del de etiología no infecciosa, viéndose que niveles más elevados de dicho antioxidante están en estrecha relación con la severidad de la enfermedad.

Mieloperoxidasa

El equipo de *Kumar, S. et al* midió enzimas oxidativas tales como la mieloperoxidasa (MPO), enzimas antioxidantes a partir de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD), así como la actividad de la catalasa y citoquinas factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 8 (IL-8), interferón gamma (IFN- γ); correlacionando los niveles de dichas actividades con la severidad de la sepsis. [33] Se observaron niveles aumentados de oxidantes, así como también de citoquinas, en el contexto de la sepsis, aunque los niveles tanto de SOD como catalasa se encontraron significativamente atenuados en los pacientes sépticos en contraposición a los controles. Asimismo, se observó una relación inversa entre las enzimas antioxidantes con las escalas SOFA/APACHE II, lo que sugeriría que el desbalance entre oxidantes/antioxidantes tendría un rol clave en la severidad de la sepsis. Mientras tanto, investigaciones realizadas por *Oliveira YPA et al* se focalizaron en la producción de ROS en las etapas precoces de la sepsis, para lo cual se midieron los valores de mieloperoxidasa a partir de muestras de sangre periférica, así como también la producción de ROS por parte de macrófagos/leucocitos polimorfonucleares. [34] Se observó la presencia de eritrocitos oxidativamente modificados -evidencia de estrés oxidativo- con una elevada concentración de mieloperoxidasa, siendo el nitrito el principal metabolito identificado. A raíz de estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que la sepsis lleva a un elevado estrés nitro-oxidativo, con una extensa modificación de los eritrocitos. Se propone de esta manera que existiría un mecanismo de retroalimentación positiva, involucrando la activación de los leucocitos circulantes por dichos eritrocitos modificados, lo cual mantendría el estado pro-oxidativo incluso después de la erradicación de la infección.

Malondialdehído

En investigaciones realizadas por el por *Mühl, D. et al* se evaluaron los disturbios que favorecen el estrés oxidativo en pacientes sépticos, comparándolos con los pacientes control que, en el contexto de quemaduras de alto grado, se presentaban con SIRS. [35] Se midieron parámetros como la producción de ROS, MPO, MDA, así como antioxidantes endógenos varios, viéndose que los distintos parámetros pro-oxidantes, entre ellos el malondialdehído, se encontraban significativamente más elevados en pacientes sépticos al ingreso. Asimismo, los valores de ROS

se incrementaron hasta el quinto día en pacientes que habían sufrido quemaduras, observándose un aumento más notorio de todos los parámetros en los pacientes sépticos en relación a los pacientes control a excepción de la enzima catalasa. A raíz de estas observaciones, se llegó a la conclusión de que la sepsis severa se acompaña de estrés oxidativo con interacciones patológicas entre leucocitos-células endoteliales, demostrándose un estrés oxidativo notoriamente superior.

Sustancias reactivas del ácido barbitúrico

En el estudio de *Karapetsa, M. et al* se investigó la variabilidad del estrés oxidativo durante la evolución de la sepsis, para lo cual se midieron parámetros tales como: sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, CAT, carbonilproteínas en plasma, glutatión reducido, glutatión oxidado, así como actividad de la catalasa. [36] Se evidenció que los valores de GSH, actividad de la catalasa, así como carbonilproteínas presentaron un curso temporal significativamente distinto entre sobrevivientes/no-sobrevivientes, destacándose que la actividad de la catalasa fue notoriamente superior en los sobrevivientes, en contraposición con los niveles de carbonilproteínas que fueron menores en dicho grupo. A pesar de esto, los no-sobrevivientes exhibieron una disminución en los niveles de GSH a lo largo del tiempo, lo que no se vio en los sobrevivientes. A partir de estos resultados, se llegó a concluir que en los pacientes que no sobrevivieron al final del estudio, se observó una notoria deficiencia de antioxidantes.

Especies reactivas del oxígeno

En la publicación del equipo liderado por *Montini, L.*, se buscó investigar la producción de ROS en pacientes críticos con sepsis, en vistas a una posible correlación con el resultado. [37] Con el fin de lograr este cometido, se midieron metabolitos de ROS, grupos sulfhidrilo reducidos (SH), así como los niveles plasmáticos de lactato. Se observó que tanto la escala SOFA como los niveles plasmáticos de lactato se correlacionan con los niveles plasmáticos de ROS, mientras que la tasa de mortalidad fue notoriamente más elevada en los pacientes que tuvieron disminución de dichos parámetros en la evolución del shock séptico. A partir de estos resultados, se llegó a la conclusión de que mediciones seriadas de los valores séricos de ROS, sumado a la valoración con la escala SOFA así como los niveles de lactato sérico podrían ser útiles para valorar a los pacientes con shock séptico con alta probabilidad de morir. Mientras tanto, el equipo de *Ji YJ. et al* buscó evaluar la correlación entre la severidad clínica y la actividad de ROS y la CAT en pacientes críticos con sepsis, para lo cual se midieron dichos valores en sangre, así como también las concentraciones de selenio, zinc y glutamina sérica. [38]. Se observó que los niveles séricos

de CAT se correlacionaban positivamente con las escalas de severidad, mientras que los niveles séricos de zinc y selenio se encontraban disminuidos en relación a los pacientes control. A partir de esto, se llegó a la conclusión de que los niveles séricos de CAT (que indican una respuesta antiinflamatoria en situación de aumento de la producción de sustancias inflamatorias) podrían ser un biomarcador de utilidad para predecir la severidad de los pacientes críticos con sepsis. Mientras tanto, en la publicación presentada en la revista *Shock* por el equipo de *Sousa S. et al* se buscó evaluar las ROS generadas por monocitos/neutrófilos en pacientes sépticos, buscando correlacionar dichos niveles con el desenlace clínico. [39] Se observó que la producción de óxido nítrico por parte de los monocitos como los neutrófilos era superior en los pacientes sépticos en comparación con los controles. En la evolución, se observó una disminución de dichos parámetros al día siete en comparación con el día cero, sin verse diferencias significativas en los valores de NO/ROS en la evolución. A partir de estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que la generación de NO y ROS por los neutrófilos y los monocitos se incrementa en pacientes sépticos, estando su persistencia vinculada con la evolución.

8-hidroxi-2'-deoxiguanosina

En estudios realizados por *Bahar, I. et al.* se buscó evaluar la producción de especies reactivas del oxígeno en el contexto de la necrosis-apoptosis de los linfocitos. [40] Se observó que los niveles de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) se incrementaron en el contexto tanto de la sepsis severa como del shock séptico, habiendo diferencias significativas entre los pacientes pre y postratamiento. Se llegó así a la conclusión de que, en pacientes con sepsis severa o shock séptico, tanto la apoptosis como la necrosis se encuentran aumentadas en concordancia con los niveles de 8-OHdG, de tal forma que este biomarcador podría ser utilizado como referencia de la situación de muerte celular.

Antioxidantes

Como parte de nuestro objetivo decidimos analizar el rol de los antioxidantes como posible medida terapéutica de la sepsis y el shock séptico y su vinculación en el pronóstico de morbimortalidad en dichos pacientes.

Para dicho objetivo incluimos 15 artículos que cumplieran con nuestros criterios de búsqueda, siendo las palabras claves utilizadas: *sepsis, multiorganic failure, antioxidant, vitamin C*; y las fechas de búsqueda 2010-2016.

Entre los mismos se incluyeron 14 artículos publicados previo al 2016 y un artículo posterior a dicho año. Los describimos a continuación según su diseño de estudio: siete artículos son estudios prospectivos observacionales, tres artículos son estudios retrospectivos, tres de ellos son ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, y dos son revisiones sistemáticas, (total 15).

Se estudiaron los efectos de varios biomarcadores, antioxidantes y capacidades oxidativas de distintos elementos siendo los mismos: azul de metileno, niveles séricos de Peroxiredoxina-4 (Prx4), suplementación con Selenio (Se), la N-acetilcisteína, la asociación entre el Selenio y el glutatión, la peroxidasa, Selenito de Sodio (Na), capacidad antioxidante total (CAT), niveles séricos de melatonina.

En total se incluyó una población de 6066 personas, entre ellos pacientes diagnosticados con sepsis bajo los criterios de sepsis previos a 2016 y posteriores a 2016 con las nuevas normas luego del consenso, pacientes sanos control, pacientes con sepsis intervenidos con tratamiento y pacientes control intervenidos con tratamiento.

El estudio sobre Prx4 en pacientes de la unidad de cuidados intensivos médicos busca medir sus niveles séricos como predictor de morbilidad. Se encontró que los niveles séricos altos de Prx4 fueron asociados con un mal pronóstico de los pacientes sépticos en la predicción de mortalidad hospitalaria. En este estudio, los niveles séricos elevados del antioxidante Prx4 se asociaron con un aumento de la severidad de la enfermedad y resultado adverso de pacientes críticamente enfermos con sepsis. Por lo que la Peroxirredoxina 4 puede ser un nuevo biomarcador útil para el diagnóstico, seguimiento y evaluación del riesgo de estos pacientes. [41]

Los estudios sobre el selenio plantean que las concentraciones plasmáticas de selenio (Se) se reducen en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos, y las concentraciones plasmáticas más bajas de Se se asocian con peores resultados. Es por eso que se investigó si la suplementación adyuvante con altas dosis de Se en forma de selenito de sodio (SeNa) podría mejorar los marcadores de inflamación, nutrición, defensas antioxidantes, y disminuir la mortalidad. A su vez en relación al Selenio otros estudios evalúan la asociación de la concentración de selenio eritrocitario con la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx1), los polimorfismos de la GPx1 y con la mortalidad en UCI y hospitalaria en pacientes con shock séptico. Dichos estudios muestran resultados variados, por un lado, demuestran que la suplementación parenteral de Se reduce el riesgo de mortalidad entre los pacientes críticos con septicemia, encontrando una disminución del 16,7% en la mortalidad en favor de la suplementación con Se. Siendo así, la

concentración de Se eritrocitario fue un predictor de mortalidad en UCI y hospitalaria en pacientes con shock séptico y por lo tanto la terapia adyuvante con Se parece ser beneficiosa para un grupo seleccionado de pacientes con lesión pulmonar aguda. [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48]

Por otro lado, uno de los estudios plantea que el tratamiento con Selenito de sodio (SeNa) puede reducir el estrés oxidativo y aumentar los antioxidantes plasmáticos, al mismo tiempo que modula la expresión del antígeno de los glóbulos blancos en la sepsis grave, por lo que buscan resaltar el grupo seleccionado de pacientes en los que la terapia adyuvante parece tener un efecto positivo más pronunciado. Los resultados demostraron que el tratamiento con SeNa restauró con éxito la deficiencia de selenio de pacientes sépticos graves, pero no se observó el efecto modulador de la expresión de antígenos de glóbulos blancos y antioxidantes de la terapia en nuestro grupo de pacientes. La suplementación adyuvante de Se en forma de SeNa no tuvo impacto en las tasas de mortalidad hospitalaria después del ajuste por factores de confusión. Sin embargo, otro estudio demostró que el tratamiento con Na restauró con éxito la deficiencia de Se de pacientes sépticos graves, pero no se observó el efecto modulador de la expresión de antígenos de glóbulos blancos y antioxidantes de la terapia en nuestro grupo de pacientes. [49] [50]

Otros estudios sobre antioxidantes buscan evaluar el efecto de una dieta enteral enriquecida con ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido gamma-linolénico (GLA) y antioxidantes sobre la incidencia de disfunción orgánica y nosocomial infecciones en pacientes sépticos con lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en comparación con una dieta enteral estándar. Los resultados fueron los siguientes, el grupo de dieta EPA-GLA mostró una tendencia hacia una disminución de la puntuación SOFA, pero no fue significativa. Los estudios acerca de una dieta enriquecida con EPA, GLA y antioxidantes demostraron que dicha dieta no mejora el intercambio de gases ni disminuye la incidencia de nuevas fallas orgánicas en pacientes sépticos críticamente enfermos con lesión pulmonar aguda o SDRA. Los pacientes tratados con la dieta EPA-GLA permanecieron menos tiempo en la UCI, pero no encontramos diferencias en complicaciones infecciosas. [51]

Una de las revisiones incluidas busca evaluar qué tan efectiva es la N-acetilcisteína intravenosa para el tratamiento crítico en pacientes enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o sepsis en UCI. El estudio sobre la N-acetilcisteína como terapia adyuvante

demonstró ser ineficaz para reducir la mortalidad y la morbilidad en pacientes con SIRS y sepsis en la UCI. [52]

Otro estudio analiza la capacidad antioxidante total (CAT) en pacientes sépticos graves, concluyendo que no se ha investigado ninguna asociación entre los niveles séricos de CAT y la mortalidad en pacientes con sepsis. Es por eso que este estudio busca evaluar una posible relación entre los niveles séricos de CAT y la mortalidad utilizando una gran cohorte de pacientes con sepsis grave. Los estudios sobre CAT circulantes hasta el momento están asociados con la mortalidad y podrían usarse como biomarcadores para la predicción de resultados en pacientes sépticos graves. [53]

Un estudio busca estudiar los niveles séricos de melatonina en pacientes sépticos como posible predictor de gravedad y morbimortalidad dado su carácter oxidativo e inflamatorio. El estudio sobre melatonina concluye que los niveles séricos de melatonina están asociados con la mortalidad en pacientes sépticos. [54]

HDL-C y Albúmina

En el estudio posterior a 2016 se evidenció que la persistencia de concentraciones mejoradas de TNF- α e IL-10 en combinación con la disminución del nivel de antioxidantes se correlacionaría con la disminución de las concentraciones de albúmina y HDL-C durante la fase de recuperación en pacientes sépticos. Estos hallazgos podrían sugerir que la determinación de las concentraciones de HDL-C y albúmina es relativamente asequible y proporciona un seguimiento satisfactorio de pacientes de alto riesgo durante el período de recuperación. [55]

Azul de metileno

El estudio sobre el azul de metileno en pacientes con shock séptico mecánicamente ventilados. Los hallazgos sugieren que la administración de azul de metileno en pacientes con shock séptico humano, aumenta la presión sanguínea arterial media por un aumento en el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica, mejorando así la morbimortalidad. [56]

DISCUSIÓN

Hemos centrado esta revisión narrativa en analizar las distintas asociaciones entre ROS, RNS con la morbimortalidad en pacientes con sepsis y/o falla orgánica. Distintos biomarcadores fueron medidos en los artículos incluidos para evaluar el rol de dichas especies.

Se midió NO y derivados como NOx en 12 artículos, todos concuerdan en que el NO tiene un rol fundamental en la sepsis y que su aumento se asocia a una peoría clínica, mal pronóstico, y, por lo tanto, a un aumento de la mortalidad. Se destaca el rol del NO en la regulación del flujo vascular y la importancia de la biodisponibilidad de NO tanto en condiciones normales como en patología. Sin embargo, cabe destacar que la medición de estos biomarcadores fue ampliamente heterogénea entre los estudios, debido al uso de diferentes métodos para medirlos, poblaciones heterogéneas y la diversidad en cuanto a la metodología de los artículos en cuestión. [20] [21] [22] [23] [24] [25]

En un artículo acerca de la NT, NOx y oxLDL, utilizados como marcadores de estrés oxidativo, se encontró que los mismos estaban aumentados en los pacientes con sepsis, se asocian con marcadores inflamatorios celulares y vasculares. Por lo tanto, se sugiere que, NT y, oxLDL, son mejores marcadores que el NOx para determinar la severidad en el estado de sepsis. [26]

Se midieron los metabolitos de la vía de la arginina tales como ADMA y SDMA en 6 artículos, estos muestran un aumento en los niveles séricos de estos biomarcadores en el paciente séptico, en comparación a los controles. Además, sugieren que estos biomarcadores fueron un factor pronóstico tanto de severidad de la enfermedad, así como en relación a la mortalidad, asociándose con el aumento de la misma. [16] [27] [28] [29] [30] [31]

Mientras tanto, únicamente un estudio midió la concentración plasmática de hArg, encontrándose disminuida, relacionando esto a una reducción de la biodisponibilidad del NO en la sepsis. [31]

En cuanto a la Peroxirredoxina 4, estudios evidencian que podría ser utilizada como predictor de morbimortalidad ya que se observó una estrecha relación entre su aumento, el aumento de mediadores inflamatorios y la severidad de la enfermedad. [32]

Se destaca que tanto la mieloperoxidasa como el malondialdehído se encuentran elevados en los pacientes sépticos, de tal forma que el desbalance entre moléculas pro-oxidantes y anti-oxidantes lleva a que se perpetúe la patología. [33] [34] [35]

Mientras tanto, diversos estudios han demostrado que la medición de los valores séricos de las ROS serían útiles para valorar a los pacientes con shock séptico, permitiendo predecir la probabilidad de muerte. [37] [38] [39]

En relación al 8-OHdG, se demostró el vínculo entre el aumento de dicho biomarcador y la presencia de sepsis o shock séptico. Se podría decir entonces que puede ser utilizado como medidor de necrosis o apoptosis en contexto de sepsis. [40]

Al momento de analizar los resultados sobre el rol de los antioxidantes como posible medida terapéutica de la sepsis y el shock séptico y su vinculación en el pronóstico de morbimortalidad en dichos pacientes nos encontramos con que, en su mayoría, podrían ser utilizados como predictores de morbimortalidad, más que cumpliendo un rol terapéutico. La peroxiredoxina 4, la CAT y la melatonina se proponen como predictores de morbimortalidad y por consiguiente su seguimiento podría resultar útil como evaluador del riesgo para los pacientes en su estancia hospitalaria. Por otro lado, otros antioxidantes como el SeNa, la N-acetilcisteína y la dieta rica en EPA, GLA y antioxidantes no disminuirían la morbimortalidad. Los estudios sobre la administración de selenito muestran resultados variados, algunos demostrarían mejoras en la morbimortalidad y otros que no habría asociación. Es por esto que plantean que son necesarios más estudios para valorar esta asociación. [41] [53] [54] [49] [50] [52] [51] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48]

En cuanto a las concentraciones de HDL-C y albúmina se observó que proporcionan un seguimiento satisfactorio de pacientes sépticos de alto riesgo durante el período de recuperación. [55]

Un estudio encontrado sobre el azul de metileno demuestra que la administración del mismo cumpliría un rol en la disminución de la morbimortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. [56]

En total en esta revisión narrativa se incluyeron 37 artículos, de los cuales 24 fueron publicados previos a 2016, y 13 fueron publicados posteriores a 2016. Dentro de los artículos sobre el rol de las especies activas del oxígeno y nitrógeno 10 se publicaron previos al 2016, y los 12

restantes posteriores a dicho año. En los artículos sobre los antioxidantes se incluyeron 14 artículos publicados previo al 2016 y un artículo posterior a dicho año.

En cuanto a nuestro objetivo sobre el análisis de los artículos publicados, tomando como punto de corte al Tercer Consenso sobre Sepsis y Shock Séptico, no se encontraron diferencias ni en el número de publicaciones, ni en los hallazgos de los artículos referentes al estrés oxidativo y nitrooxidativo. Mientras tanto, en el caso de los antioxidantes, podemos decir que una de las diferencias más relevantes fue el número de artículos publicados antes y después de la publicación del consenso sobre sepsis. Por lo cual no se podría establecer a priori si tendría una vinculación con dicho evento, o si está dado por un mayor interés en la materia o un mayor número de equipos de investigación.

Se encontraron varias limitaciones durante la realización de esta revisión. En primer lugar, consideramos que el número total de artículos que se utilizaron, resultado de las búsquedas bibliográficas realizadas, no fue suficiente para poder obtener conclusiones significativas, aunque sí nos permitió observar una clara tendencia de los biomarcadores como pronóstico.

A su vez, la muestra de pacientes en varios de estos artículos parecía insuficiente, y en muchos no se calculó el tamaño muestral. Además, se encontró heterogeneidad en las muestras de población. Las técnicas que se usaron para medir los distintos biomarcadores, fueron diferentes en cada investigación. La población control no se establece claramente, en muchos de los artículos citados no hubo controles sanos.

Por lo tanto, es difícil realizar comparaciones y concluir en base a estos resultados. Son necesarios estudios con muestras homogéneas y métodos con mayor precisión analítica para poder validar estos resultados.

Al finalizar esta revisión, se considera necesario continuar con el análisis y vínculo entre las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno y la morbimortalidad en los pacientes internados para mayor entendimiento de la fisiopatología de la sepsis y el avance en nuevas medidas terapéuticas.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Sobre las RNS y ROS previamente mencionadas, se demostró, que en su rol como oxidantes en la patología humana aguda, hay una estrecha relación entre el aumento de las mismas y la morbimortalidad en la sepsis y el shock séptico.

Se evidencio que la disminución de los niveles antioxidantes tendría un peor pronóstico para los pacientes, concluyendo así que el desbalance generado por los oxidantes y la disminución de la capacidad antioxidante total, tendría un rol clave en la severidad de la sepsis y como predictor de morbimortalidad más que ser una opción terapéutica en pacientes con sepsis. El tratamiento con antioxidantes no ha demostrado efectividad clínica reproducible, aunque genera efectos fisiológicos y restaura reservas de antioxidantes.

Tomando como punto de corte al Tercer Consenso sobre Sepsis y Shock Séptico, no se encontraron diferencias en estos elementos en relación a la separación temporal de la definición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2019;52(4):e8595.
- [2] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):374.
- [3] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2021;34(2):71–6.
- [4] Benia W, Mucio D, León B, Caviglia I, Alegretti C. Situación epidemiológica del Uruguay. En: *Temas de Salud Pública*. Oficina del Libro. 2008;1(6).
- [5] Buglioli M, Perez A. En: *Temas de Medicina Preventiva y Social*. Cap. 10. Oficina del Libro. Montevideo; 2001.
- [6] Boggia J, Hurtado FJ, Lopez A, Malacrida L, Angulo M, Seija M. Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas. BiblioMedica SE, editor. Uruguay: BiblioMedica; 2019.
- [7] Corrales LC, Muñoz MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*. 2012;135.
- [8] Neres-Santos RS, Junho CVC, Panico K, Caio-Silva W, Pieretti JC, Tamashiro JA, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiorenal syndrome 3: Renocardiac effect of vitamin C. *Cells* [Internet]. 2021;10(11):3029.
- [9] Boggia J, Hurtado FJ, Lopez A, Malacrida L, Angulo M, Seija M. Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas. BiblioMedica SE, editor. Uruguay: BiblioMedica; 2019.
- [10] Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* [Internet]. 2010;4(8):118–26.
- [11] Corrales LC, Muñoz MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno.
- [12] Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2010 [citado el 15 de noviembre de 2022];6(2):82–90
- [13] Németh B, Kiss I, Péter I, Ajtay Z, Németh Á, Márk L, et al. Monitoring of L-arginine and endogenous dimethylarginines in survivor septic patients - A pilot study. *In Vivo*. 2016;30(5):663–9.
- [14] Wang F, Yuan Q, Chen F, Pang J, Pan C, Xu F, et al. Fundamental mechanisms of the cell death caused by nitrosative stress. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:742483.
- [15] Boggia J, Hurtado FJ, Lopez A, Malacrida L, Angulo M, Seija M. Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas. BiblioMedica SE, editor. Uruguay: BiblioMedica; 2019.
- [16] Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev* [Internet]. 2001;21(2):105–28.
- [17] Shulte, J et al. Circulating levels of peroxiredoxin 4 as a novel biomarker of oxidative stress in patients with sepsis. *Shock* (Augusta, Ga.). U.S. National Library of Medicine.

- [18] Sierra Vargas, MP et al. Incremento de la actividad de mieloperoxidasa plasmática en pacientes con asma asociada a diabetes mellitus tipo 2. Indicador de mayor desequilibrio homeostático. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* 2006 Sep; 19(3): 201-205.
- [19] Bermúdez Pirela VJ, Bracho V, Bermúdez Arias FA, Medina Reyes MT, Núñez Pacheco M, Amell de Díaz A, et al. Comportamiento del Malondialdehído y el óxido Nítrico séricos en pacientes con infarto de miocardio. *Revista Española de Cardiología.* Elsevier; 2000.
- [20] Morgan MAM, Frasier LM, Stewart JC, Mack CM, Gough MS, Graves BT, et al. Artery-to-vein differences in nitric oxide metabolites are diminished in sepsis. *Crit Care Med [Internet].* 2010;38(4):1069–77.
- [21] ten Oever J, Mandon J, Netea MG, van Deuren M, Harren FJM, Cristescu SM, et al. Pulmonary infection, and not systemic inflammation, accounts for increased concentrations of exhaled nitric oxide in patients with septic shock. *J Breath Res [Internet].* 2013;7(3):036003.
- [22] Sjövall F, Morota S, Frostner EÅ, Hansson MJ, Elmér E. Cytokine and nitric oxide levels in patients with sepsis—temporal evolution and relation to platelet mitochondrial respiratory function. *PLoS One [Internet].* 2014;9(7):e103756.
- [23] Nelson AD, Rossman MJ, Witman MA, Barrett-O’Keefe Z, Groot HJ, Garten RS, et al. Nitric oxide-mediated vascular function in sepsis using passive leg movement as a novel assessment: a cross-sectional study. *J Appl Physiol [Internet].* 2016;120(9):991–9.
- [24] Yu M-H, Chen M-H, Han F, Li Q, Sun R-H, Tu Y-X. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. *Int Immunopharmacol [Internet].* 2018;62:287–92.
- [25] Gorrasi J, Peluffo G, Botti H, Batthyany C, Naviliat M, Barrios E, et al. Lung nitroxidative stress in mechanically-ventilated septic patients: A pilot study. *J Crit Care [Internet].* 2019;51:204–12.
- [26] Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D, Cicekci H, Sozer V, Gelisgen R, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J Infect Dev Ctries [Internet].* 2016;10(10):1045–52.
- [27] Iapichino G, Umbrello M, Albicini M, Spanu P, Bellani G, Polli F, et al. Time course of endogenous nitric oxide inhibitors in severe sepsis in humans. *Minerva Anestesiol.* 2010;76(5):325–33.
- [28] Davis JS, Darcy CJ, Yeo TW, Jones C, McNeil YR, Stephens DP, et al. Asymmetric dimethylarginine, endothelial nitric oxide bioavailability and mortality in sepsis. *PLoS One [Internet].* 2011;6(2):e17260.
- [29] Koch A, Weiskirchen R, Kunze J, Dückers H, Bruensing J, Buendgens L, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine levels predict short- and long-term mortality risk in critically ill patients. *J Crit Care [Internet].* 2013;28(6):947–53.
- [30] Mortensen KM, Itenov TS, Haase N, Müller RB, Ostrowski SR, Johansson PI, et al. High levels of methylarginines were associated with increased mortality in patients with Severe Sepsis. *Shock [Internet].* 2016;46(4):365–72.
- [31] Winkler MS, Kluge S, Holzmann M, Moritz E, Robbe L, Bauer A, et al. Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study. *Crit Care [Internet].* 2017;21(1).
- [32] Schulte, J. Circulating levels of peroxiredoxin 4 as a novel biomarker of oxidative stress in patients with sepsis [Internet]. *Shock (Augusta, Ga.). U.S. National Library of Medicine.*
- [33] Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol [Internet].* 2018;87(4):e12653.

- [34] Oliveira YPA de, Pontes-de-Carvalho LC, Couto RD, Noronha-Dutra AA. Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2017;21(1):19–26.
- [35] Mühl D, Woth G, Drenkovics L, Varga A, Ghosh S, Csontos C, et al. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury. *Indian J Med Res*. 2011;134:69–78.
- [36] Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, Stagos D, Tousia Becker A, Zakynthinos E. Oxidative status in ICU patients with septic shock. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2013;61:106–11.
- [37] Montini L, DE Sole P, Pennisi MA, Rossi C, Scatena R, DE Pascale G, et al. Prognostic value of the reactive oxygen species in severe sepsis and septic shock patients: a pilot study. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(12):1306–13.
- [38] Jang JY, Lee SH, Shim H, Lee JG. Serum oxygen radical activity and total antioxidation capacity are related with severities of surgical patient with sepsis: Prospective pilot study. *J Crit Care* [Internet]. 2017;39:131–6.
- [39] Santos SS;Brunialti MK;Rigato O;Machado FR;Silva E;Salomao R; Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes [Internet]. *Shock* (Augusta, Ga.). U.S. National Library of Medicine.
- [40] Bahar I, Elay G, Başkol G, Sungur M, Donmez-Altuntas H. Increased DNA damage and increased apoptosis and necrosis in patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* [Internet]. 2018;43:271–5.
- [41] Schulte J, Struck J, Köhrle J, Müller B. Circulating levels of peroxiredoxin 4 as a novel biomarker of oxidative stress in patients with sepsis. *Shock* [Internet]. 2011;35(5):460–5.
- [42] Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011;37(5):808–15.
- [43] Huang T-S, Shyu Y-C, Chen H-Y, Lin L-M, Lo C-Y, Yuan S-S, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(1):e54431.
- [44] Janka V, Ladislav K, Jozef F, Ladislav V. Restoration of antioxidant enzymes in the therapeutic use of selenium in septic patients. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2013;125(11–12):316–25.
- [45] Costa NA, Gut AL, Pimentel JAC, Cozzolino SMF, Azevedo PS, Fernandes AAH, et al. Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(3):R92.
- [46] Kočan L, Vašková J, Vaško L, Simonová J, Simon R, Firment J. Selenium adjuvant therapy in septic patients selected according to Carrico index. *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(15):44–50.
- [47] Brodska H, Valenta J, Malickova K, Kohout P, Kazda A, Drabek T. Biomarkers in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis supplemented with high-dose selenium. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2015;31:25–32.
- [48] Mertens K, Lowes DA, Webster NR, Talib J, Hall L, Davies MJ, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth* [Internet]. 2015;114(6):990–9.

- [49] Sakr Y, Maia VPL, Santos C, Stracke J, Zeidan M, Bayer O, et al. Adjuvant selenium supplementation in the form of sodium selenite in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(2):R68.
- [50] Woth G, Nagy B, Mérei Á, Ernyey B, Vincze R, Kaurics Z, et al. The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multiple organ failure. *J Crit Care* [Internet]. 2014;29(5):883.e7-11.
- [51] Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2011;30(5):578–84.
- [52] Szakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;2018(9):CD006616.
- [53] Lorente L, Martín MM, Almeida T, Abreu-González P, Ferreres J, Solé-Violán J, et al. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(1):217.e7-12.
- [54] Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, de la Cruz T, Ferreres J, Solé-Violán J, et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in severe septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(4):860.e1-6.
- [55] Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M, Novakova O, Zak A, Novak F. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin Exp Med* [Internet]. 2016;16(4):557–69.
- [56] Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CRG, Binnekade JM, de Jong M, Groeneveld ABJ. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide* [Internet]. 2010;22(4):275–80.