

## Las nuevas modalidades terapéuticas de la sepsis Ilusiones, fracasos y errores

Si bien siempre existió una concepción de la sepsis como el resultado patológico de una particular interacción entre el germen y el huésped, corrientemente se privilegió la visualización de la infección (entendida como un hecho microbiológico) en su desarrollo inicial a partir de un foco primario, su diseminación (bacteriemia) y la instalación de impactos supurativos metastásicos con acción patológica directa. Esta visión concentró el esfuerzo diagnóstico a la difícil adscripción del cuadro clínico con los resultados bacteriológicos y al hallazgo de hemocultivos positivos y el enfoque terapéutico a la disponibilidad de nuevos y mejores antibacterianos pertenecientes a viejas y nuevas familias de drogas que demostraron siempre su incapacidad para modificar los altos índices de mortalidad (35 al 45%), estables desde hace varias décadas, ya que finalmente la emergencia de cepas bacterianas resistentes es el final anunciado de éxitos cada vez más fugaces<sup>1</sup>.

En este contexto, la investigación de la participación plena del sistema inmune del huésped en la producción de variadas respuestas sistémicas, inflamatorias e inmunológicas, frente a macromoléculas de origen microbiano enriqueció una nueva línea de conocimiento de desarrollo insospechado sobre la patogénesis de la sepsis y alentó nuevos caminos para la búsqueda de acciones terapéuticas dirigidas a modificar las reacciones del huésped y no sólo a la eliminación del germen<sup>2</sup>. Parecía tomar vigencia práctica aquella antigua expresión sobre la inocuidad esencial de la endotoxina bacteriana si se la consideraba aisladamente del pánico inmunológico producido en un organismo disparador y reaccional<sup>3</sup>. A partir de este mismo tiempo (década de los ochenta) el estudio inmunogenético y el análisis estructural de los intermediarios, receptores y moléculas transportadoras de proteínas y el desarrollo de las técnicas de producción de anticuerpos monoclonales acentuaron la disponibilidad tecnológica de variados compuestos destinados a antagonizar los presuntos responsables de la inflamación vascular maligna, en la expresión de Pinsky, generadora del síndrome séptico<sup>4</sup>. El consenso de 1992, en el que el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine definieron la reacción inflamatoria sistémica, la sepsis severa, el shock séptico y la disfunción orgánica múltiple, tuvo como destino explícito organizar homogéneamente los grupos de pacientes para facilitar el uso y la evaluación de las nuevas terapias para la sepsis<sup>5</sup>. En todo caso resultaba atractivo aquel editorial del *New England Journal of Medicine* de 1991 que sugería un futuro tratamiento de la sepsis con antibióticos para la bacteria, anticuerpos para la endotoxina bacteriana y agentes que bloquearan los mediadores (citoquinas y otros) generadores de la desmedida y descontrolada reacción inflamatoria<sup>6</sup>.

Al cabo de una década, los resultados negativos de casi treinta trabajos prospectivos han demostrado que las expectativas terapéuticas que toda la comunidad médica compartió han sido hasta hoy una ilusión<sup>7, 8</sup>. La extrapolación de los hallazgos experimentales *in vitro* e *in vivo* no se han trasladado a los ensayos clínicos e incluso se han generado riesgos no deseados e inesperados en esta línea de investigación clínica<sup>7, 8, 9</sup>. Los ensayos efectuados con el anticuerpo monoclonal humano antiendotoxina humana (HA1A), que incluso llegó a ser aprobado provisoriamente por la FDA e introducido también en el mercado farmacéutico europeo, mostraron una mayor mortalidad en el grupo tratado respecto del control. Estos resultados negativos, que se comprobaron años después con el anticuerpo antiendotoxina

E5 de origen murino, motivaron el retiro del mercado de estos productos que también ofrecieron serios reparos de origen ético por lo que se conceptuó como cierto apresuramiento en el lanzamiento, teniendo en cuenta el impacto que su costo (3 750 a 4 000 dólares por dosis) tendría sobre el presupuesto de salud<sup>9, 10, 11</sup>.

Los estudios de activación citoquinica que más atrajeron la atención desde un comienzo fueron los relativos al TNF y a la interleuquina 1<sup>2</sup>. La demostración clara de la participación del TNF en la generación de la falla hemodinámica de la sepsis experimental, su protección ante la administración previa de anticuerpos anti-TNF y la inexistencia de shock en los animales genéticamente no productores de TNF, impulsaron la investigación con diversos tipos de anticuerpos monoclonales para la inhibición directa de la citoquina libre y a través de la acción antagónica de receptores solubles de TNF de diverso peso molecular<sup>2</sup>. Los resultados clínicos sin embargo no demostraron ninguna modificación de la mortalidad en los grupos tratados respecto de los controles con distintos anticuerpos de diversa especificidad y origen. El uso de dosis medias y altas del receptor TNF soluble de alto peso molecular (P80) produjo incluso una mayor mortalidad (51%) en el grupo tratado<sup>7</sup>. Asimismo tampoco se confirmaron las expectativas iniciales de los primeros trabajos de fase II y III con la administración del antagonista del receptor de la interleuquina 1 (IL-1ra) que es el único inhibidor fisiológico conocido de una citoquina proinflamatoria<sup>7</sup>.

Los resultados señalados no se han apartado en general de los fracasos ya bien conocidos con la acción de los glucocorticoides en la sepsis, cuya potencial acción está vinculada también a su influencia en la modulación de la transcripción y translación de gen TNF. Otras drogas conocidas, como la pentoxifilina, que también actúan modulando la expresión de TNF, y algunas nuevas que inhiben la bradiquina, el PAF o las moléculas de adhesión no han demostrado éxito para modificar la mortalidad del grupo tratado convencionalmente, cuyo índice evaluado en extensos metaanálisis se encuentra aproximadamente en el 36 por ciento. Incluso el ibuprofen, como inhibidor de la ciclooxigenasa y bloqueador de la síntesis de eicosanoides, ha mostrado resultados que indican una mortalidad mayor a la esperada<sup>7, 8</sup>.

En los últimos años la demostración de una exagerada producción de óxido nítrico (NO) en la sepsis a partir del endotelio, alentó la sospecha sobre su vinculación con la generación y mantenimiento de la hipotensión en el shock séptico y su participación en la refractoriedad en la acción vasopresora de las catecolaminas. El estudio de los procesos de síntesis y activación de este intermediario regulador fisiológico del tono vascular fue paralelo a la investigación del rol que los inhibidores de la óxido nítrico sintetasa (NOS), catalizadora de la síntesis de NO a partir de la arginina endógena, podían tener en el tratamiento de la falla hemodinámica séptica para obtener un aumento de la tensión arterial y de la resistencia periférica sistémica. Luego de investigaciones experimentales con resultados no concluyentes, en estos meses ha sido interrumpido un extenso trabajo clínico multicéntrico con N-metil-L-arginina (L-NMA) en el shock séptico al ser verificado un aumento excesivo de la mortalidad en el grupo tratado<sup>8, 12</sup>.

La ausencia de resultados satisfactorios al cabo de una década exige una severa reflexión sobre el fracaso cuando se ha verificado, por lo menos en tres circunstancias no exactamente iguales, la producción de una mayor mortalidad en el grupo tratado que en el grupo control. El progreso en el conocimiento cierto de nuevos caminos patogénicos de la sepsis a través del estudio del rol decisivo del desborde regulatorio de los mecanismos inflamatorios que genera la invasión microbiana no puede excluir el análisis de los eventuales errores existentes en el diseño o la evaluación de los ensayos que comentamos<sup>8, 9</sup>.

La mayor mortalidad en el grupo tratado con el anticuerpo monoclonal HA1A puede encontrar su explicación en el desconocimiento íntimo de su mecanismo de neutralización del lipopolisacárido bacteriano (LPS) en relación a sus cualidades químicas y antigénicas (KDO, lípido A), las acciones sobre su especial

sistema de transporte plasmático a través de una familia de lipoproteínas (LPB y BPI) que regulan en forma antagónica entre sí la respuesta del huésped y a la influencia sobre su variable unión con los receptores de membrana (CD 14) que también condicionan la activación macrofágica. En relación con esta fallida experiencia, además de cuestionarse su metodología y la evaluación inicial por el particular análisis de los distintos subgrupos de pacientes (con o sin bacteriemia, Gram negativos u otros, con o sin shock), casi simultáneamente se efectuó un estudio experimental en un modelo de shock séptico por Gram negativos con el mismo anticuerpo monoclonal (HA1A) donde se demostró una clara peoría con el tratamiento, lo que indicaría cierta prematurez en la realización del ensayo clínico<sup>9, 10, 11, 13</sup>.

Respecto de los ensayos con drogas bloqueadoras de los intermediarios y en especial con los anticuerpos monoclonales anticitoquinas, la falta de resultados satisfactorios y algún trabajo con mayor mortalidad que los controles merecen un comentario especial. La disparidad entre los resultados obtenidos y los esperados seguramente están vinculados a la excesiva linealidad con que se ha considerado la relación entre el aumento las citoquinas, en especial sobre las proinflamatorias TNF, IL-1, IL-6, IL-8, interferon gamma y MIP y la generación de las alteraciones parenquimatosas y hemodinámicas de la sepsis<sup>7</sup>. Dentro de la complejidad de esta evaluación se debe tener en cuenta el rol protector que frente al insulto o la infección tiene primariamente para el organismo la liberación citoquínica normal que se produce a nivel tisular por la estimulación de macrófagos, monocitos y leucocitos activados. Si la expresión de citoquinas a nivel sistémico y en especial aquellas de mayor magnitud y celeridad en la respuesta inicial (TNF y IL-1) constituyen un nivel de defensa del huésped, sometida a complejos mecanismos regulatorios y contrarregulatorios, hasta el extremo de ser considerada su existencia en los mamíferos como un índice de la evolución de la especie, la indiscriminada utilización de inhibidores puede explicar la ausencia de beneficios y hasta la acción deletérea que se registra en algunos casos. A este respecto existen evidencias experimentales sobre el aumento de mortalidad que promueve la administración de anticuerpos anti-TNF en infecciones fúngicas y la mejoría en la supervivencia de aquellos modelos de sepsis por endotoxina que ocurren luego del suministro de IL-1.

En ciertos trabajos se ha cuestionado la ausencia de la determinación del aumento de la citoquina anormalmente elevada y hasta su validez en los casos medidos en relación a la metodología usada y a su real significado. Respecto de la ausencia de buenos resultados es posible vincularlos a la dificultad en adscribir en cada situación la participación de una citoquina en particular a la patogénesis de un cuadro clínico, desde que pareciera quedar claro desde ya que la creencia en la existencia de un mecanismo unívoco para todos los síndromes sépticos debe ser provisoriamente descartada. Incluso aun cuando se ha determinado la existencia de un nivel determinado en endotoxemia o de elevación citoquínica (tisural o sistémica), frecuentemente se ha fracasado en establecer una correlación entre el hallazgo bioquímico y la patología. Aun más, cuando ya ha ocurrido que la intervención en esta compleja regulación, a través del bloqueo indiscriminado de un intermediario en grupos de pacientes aparentemente homogéneos, conduce a una mayor mortalidad, resulta casi obligatorio pensar que se ha alterado algún mecanismo probablemente beneficioso para el huésped<sup>7, 8, 14, 15</sup>.

Respecto de la reciente interrupción del ensayo multicéntrico con L-NMA como inhibidor de oxidonitrosintetasa, en cual se intentaba su evaluación como agente vasopresor a través del análisis de la mortalidad en el día 28, y en el que se registró un aumento de la misma por encima del grupo control, también valen las mismas consideraciones precedentes respecto de vinculación del NO y de los inhibidores de NOS con los mecanismos que operan en la inflamación. Las acciones fisiológicas del NO sobre el mantenimiento de flujo microvascular, la inhibición de la aglutinación plaquetaria y la adhesión leucocitaria y la inhibición de la apoptosis endotelial inducida por el stress pueden ser responsables de

las acciones negativas que los inhibidores de la NOS ejercen sobre las funciones orgánicas, sobre el miocardio en especial y también sobre el aumento de mortalidad en el grupo tratado<sup>12, 16</sup>.

Los magros resultados de los tratamientos antiinflamatorios de la sepsis en esta década han terminado, por lo menos transitoriamente, con una ilusión tan legítima como esperada de modificar la alta mortalidad de la sepsis. Pero ahora se requiere algo más que persistir en la búsqueda de nuevos caminos de tratamiento: se trata de asumir que la intervención en los mecanismos inmunitarios defensivos del huésped altera una delicada homeostasis orgánica hasta el punto de ocasionar una mayor mortalidad a ciertos grupos de pacientes que queremos proteger. El análisis de los fracasos en la obtención de los beneficios debe concentrarse en los errores en el diseño de ensayos que se ocasionan no sólo por una inadecuada evaluación de los progresos del conocimiento básico y la investigación experimental en relación a su extrapolación a la clínica sino quizá por ciertas presiones que la industria biotecnológica y farmacéutica ejerce para la incesante producción de compuestos con destino a ensayos clínicos prematuros<sup>9</sup>.

La impresión final que se trasunta es que la compleja regulación y contrarregulación de las reacciones inflamatorias del huésped en la que intervienen citoquinas, proteínas transportadoras, receptores celulares, intermediarios y otras modalidades reaccionales constituyen vías de tránsito de una inmensa y compleja ciudad en la cual todavía no podemos distinguir cuáles son sus grandes avenidas, sus vías rápidas de circunvalación, sus calles de mano única, sus calles sin salida, sus peatonales, sus autopistas de alta velocidad y su sentido de circulación.

Desde el punto de vista clínico el reconocimiento actual de la existencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y de la disfunción orgánica múltiple (MODS) ha permitido avanzar en la comprensión de la respuesta del huésped, cuya extensión y magnitud puede autopropetarse independientemente de la noxa inicial, pero no ha servido al propósito inicial de identificar un grupo homogéneo de pacientes en la relación con los síndromes clínicos vinculados a la sepsis, ya identificados desde el trabajo inicial de R. Bone<sup>17</sup>, ni tampoco para correlacionar bioquímicamente su inducción y mantenimiento. Este es un aspecto que deberá también tenerse en cuenta en el futuro por cuanto la nueva nomenclatura, que es demasiado sensible pero nada específica, nos induce a pensar en la inevitable perniciosidad de la respuesta del huésped y hasta resulta proclive a reducir el indispensable incentivo en la búsqueda de la precisa etiología infecciosa cuando ésta existe<sup>18</sup>.

Carlos R. Gherardi

División Terapia Intensiva, Departamento de Medicina,  
Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653.
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Int Med* 1991; 115: 457-69.
3. Rietschel ET, Brade H. Bacterial Endotoxins. *Scientific American* 1992; August: 54-61.
4. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis *Crit Care Clinics* 1989; 5: 199-220.
5. ACCP/SCCM. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
6. Wolff SM. Monoclonal antibodies and the treatment of Gram-negative bacteremia and shock. *N Engl J Med* 1991; 324: 486-8.
7. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095-100.
8. Nasraway SA. Sepsis research: we must change course. *Crit Care Med* 1999; 27: 427-30.
9. Luce JM. Introduction of new technology into critical care practice: A history of HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *Crit Care Med* 1993; 21: 1233-41.
10. Ziegler EJ, Fisher CJ Sprung CL, et al. Treatment of Gram negative bacteriemia and septic shock with HA1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
11. Wenzel RP. Antiendotoxin monoclonal antibodies. A

- second look. *N Engl J Med* 1992; 1151-3.
12. Perren Cobb J. Use of nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: The light has changed from yellow to red. *Crit Care Med* 1999; 27: 855-6.
  13. Quezado ZMN, Natanson C, Alling DW, et al. A controlled trial of HA1A in a canine model of Gram negative septic shock. *JAMA* 1993; 269: 2221-7.
  14. Deitch EA. Tumor necrosis factor as the proximal mediator of sepsis. Or this too will pass. *Crit Care Med* 1995; 23: 1457-8.
  15. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-72.
  16. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, et al. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor L-N-metil arginina clohidrato (546C88) in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1992; 27: 913-22.
  17. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93.
  18. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.

-----

*Entre la denominada cultura humanística y la cultura científica, nadie mejor que el médico para afrontar el desafío. El médico necesita para ejercer eficazmente su profesión sólidos conocimientos científicos, pero en su contacto con el enfermo, en su tarea de infundirle confianza y darle protección y apoyo, se vale de un arte "largo y difícil". Tan difícil es que sin haber antinomias entre la función científica del médico y el arte de su ejercicio, a veces, demasiadas veces, se acentúa la posición científica olvidándose que la otra es también importante. Lewis Thomas recalca que cuando el médico, exceptuando al cirujano, no tenía recursos terapéuticos salvo en dos o tres enfermedades y esto es historia reciente, apenas 50 años atrás, los enfermos veneraban a los médicos, a ese médico de la familia que hasta sabía el nombre del perro de la casa, mientras que ahora cuando el médico no sólo alivia sino que cura gran parte de las enfermedades, el público no vacila en criticarlo acerbadamente y a veces llevarlo a los tribunales por causas fortuitas e imprevisibles.*

Alfredo Lanari (1910-1985)

Palabras de apertura del Ciclo de Conferencias "Importancia y trascendencia de la Ciencia a fines del Siglo XX", Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, 1983.

En: La Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires 1971-1999. Guillermo R. Jáuregui, Buenos Aires, 1999, p 48